

Stochastische Modelle zur
Analyse des Krankheitsverlaufes
bösartiger Neubildungen

Dorothea Messerer

~~1984~~

*Diss. München
1985*

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Statistik und Biomathematik (ISB) der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. K. Überla

Stochastische Modelle zur
Analyse des Krankheitsverlaufes
bösartiger Neubildungen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

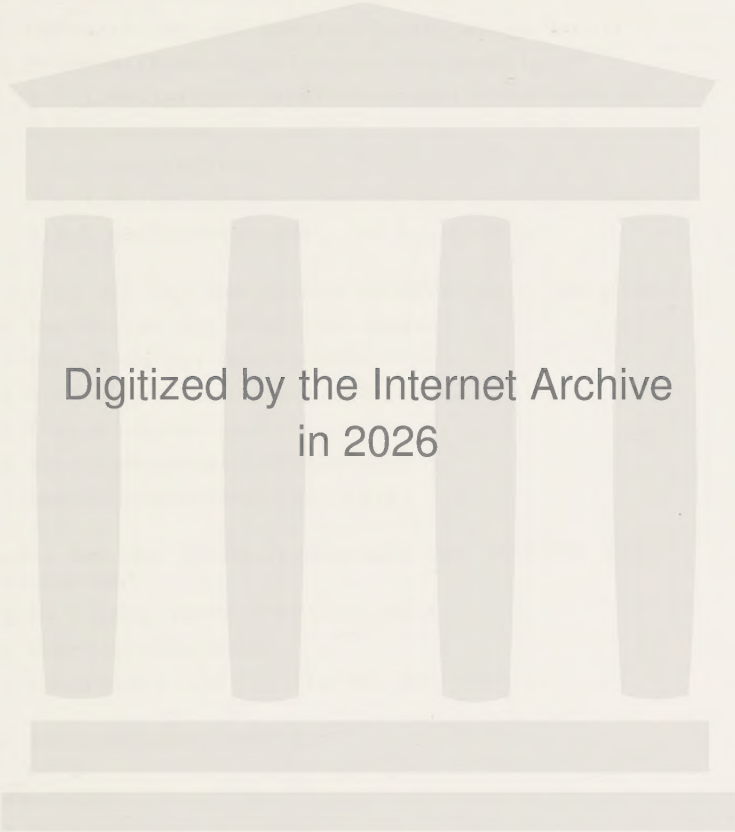
vorgelegt von
Dorothea Messerer, geb. Schaechterle

aus
Stuttgart

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Überla
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Wilmanne
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	-
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	19.4.1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0013

	Seite
1. Problemstellung	1
2. Typisierung stochastischer Modelle in der Literatur	2
3. Schritte der Formulierung eines Modells für den Krankheitsverlauf	
3.1 Charakterisierung des Krankheitsverlaufs	11
3.2 Definition der Zustände	13
3.3 Definition der Übergänge	14
3.4 Formale Darstellung des Modells	15
3.5 Formulierung der Gesetzmäßigkeiten im Modell	17
3.6 Mathematische Formulierung des Modells	19
3.6.1 Definition eines stochastischen Modells	20
3.6.2 Annahmen	21
3.6.3 Darstellung	21
3.6.4 Bildungsgesetz für den Krankheitsverlauf z_t	21
3.6.5 Berücksichtigung von Kovariablen	27
4. Schritte der Berechnung und Validierung eines Modells	29
4.1 Validieren der Modellstruktur	30
4.2 Berechnen der Modellgrößen	31
4.3 Prüfen der Modellvoraussetzungen	34
4.4 Präzision des Modells	36
4.5 Verallgemeinerungsfähigkeit	36
4.6 Verallgemeinerungsfähigkeit	40
5. Modell für den Krankheitsverlauf der "ALL/AUL des Erwachsenen"	41
5.1 Multizentrische Therapiestudie	41
5.2 Modellformulierung	47
5.3 Berechnung und Validierung des Modells	57
6. Das Programmpaket MAMOCK	117
7. Diskussion	123
7.1 Methodisches Vorgehen	123
7.2 Diskussion des Modells für den Krankheitsverlauf der "ALL/AUL des Erwachsenen"	125
7.3 Ausblick	126
8. Zusammenfassung	127
9. Literaturverzeichnis	129
10. Originaldaten der "ALL/AUL des Erwachsenen"	135

1. Problemstellung

Prognose ist die Voraussage des Eintretens zukünftiger Ereignisse. Mit der ärztlichen Prognose versucht man relevante zukünftige Entwicklungen und Ereignisse für die Patienten im Zusammenhang mit ihrem Krankheitsverlauf vorauszusagen. Der Verlauf ist vorstellbar als eine Folge verschiedener Stadien, die durch Ereignisse wie Progression, komplette Remission, Rezidiv oder Tod charakterisiert sind. Die Grundlage der Prognostik ist die empirische Beobachtung von Verläufen und die Anwendung statistischer Methoden zur Beschreibung und Analyse der gewonnenen Daten (Überla und Schreiber 1981).

Bei der Analyse des Krankheitsverlaufs bösartiger Neubildungen wird üblicherweise die Dauer von Diagnosestellung bis zum Eintritt eines Ereignisses, wie z.B. Rezidiv oder Tod, berücksichtigt. Dabei werden diese Zeiten (hier Remissionsdauer, Überlebenszeit) unabhängig voneinander betrachtet.

Diese univariate Betrachtungsweise läßt außer acht, daß die Ereignisse voneinander abhängen und in einer zeitlichen Beziehung zueinander stehen. Für ein Ereignis wie Remission, die eintreten kann, aber nicht muß, ist die Wahrscheinlichkeit des Eintretens und auch die Zeit bis zum Eintritt von Interesse. In welcher Beziehung steht dabei die Remission zur Überlebenswahrscheinlichkeit? Folgt auf ein Rezidiv ein früher Tod?

Um diesen Abhängigkeiten der Ereignisse Rechnung zu tragen, ist eine multivariate Analyse angemessen. Durch sie können für den Kliniker nützliche Informationen aus der Berechnung der Abhängigkeiten zwischen mehreren Ereignissen gewonnen werden.

Weiter kann dabei ein bestimmter Endpunkt mit größerer Präzision analysiert werden, wenn seine Beziehungen zu anderen Ereignissen einbezogen werden. Schließlich erlaubt die simultane im Gegensatz zur unabhängigen Analyse mehrerer Ereignisse eine sicherere Voraussage für individuelle Krankheitsverläufe, da ein differenzierteres Vorwissen eingeht.

Der Biometriker hat dabei die Aufgabe, in Zusammenarbeit mit dem Arzt ein mathematisches Modell zu entwickeln, das die Abhängigkeiten im Krankheitsverlauf berücksichtigt, Gesetzmäßigkeiten des Krankheitsverlaufs erkennen läßt, den Einfluß von Patientencharakteristika auf den Verlauf analysiert und schließlich daraus einzelfallbezogene Vorhersagen über die Entwicklung der Krankheit zuläßt.

Trotz der Eignung solcher mathematischer Modelle finden sich dazu nur wenige Ansätze in der Literatur. Fix und Neyman entwickelten 1951 als erste ein mathematisches Modell für Krankheitsverläufe bei Brustkrebs. Seit dieser Veröffentlichung wurden nur vereinzelt Anwendungen beschrieben, obwohl sie Vorteile bieten. Erst in letzter Zeit scheint das Interesse an stochastischen Modellen zur Analyse des Krankheitsverlaufs bösartiger Neubildungen zu wachsen. Folgende Gründe könnten dabei eine Rolle spielen: Zum einen stand in der Krebsforschung der früheren Jahre die Frage im Vordergrund, welche Therapie einer anderen hinsichtlich der Überlebenszeit global überlegen sei, während heute oft eine sehr viel differenziertere Betrachtungsweise des Einsatzes von Therapien auf einzelne Phasen des Verlaufs erforderlich ist. Weiter ermöglicht alleine der Einsatz leistungsfähiger Rechner und ihrer Programmpakete die Analyse von Krankheitsverläufen mit Hilfe mathematischer Modelle. Schließlich hat sich die hier erforderliche interdisziplinäre Zusammenarbeit von Medizinern, Statistikern und Informatikern erst langsam entwickelt.

Die Arbeit setzt sich zum Ziel, einen Beitrag zur Weiterentwicklung und Anwendung stochastischer Modelle zur Analyse des Krankheitsverlaufs bösartiger Neubildungen zu leisten.

Der Stand des Wissens, wie er in der Literatur vorhanden ist, soll beschrieben werden, wobei Vorteile und Nachteile herauszuarbeiten sind.

Zur Erleichterung der Anwendung solcher Modelle soll ein Stufenplan entwickelt werden, nach dem empfohlen wird vorzugehen. Hierbei ist zunächst die Formulierung des mathematischen Modells in Schritte zu zerlegen, sodann sind Fragen der Berechnung und Validierung systematisch zu untersuchen.

An einem konkreten Beispiel der multizentrischen Therapie-studie "Akute lymphatische und akute undifferenzierte Leukämie des Erwachsenen" (Hoelzer et al. 1983) soll die Vorgehensweise erprobt werden.

Darüber hinaus soll ein Programmpaket erarbeitet werden, das es erlaubt, verschiedene Modelltypen ohne zu großen Aufwand für Mediziner zu analysieren.

Mit dieser Arbeit soll gezeigt werden, daß stochastische Modelle zur Analyse von Krankheitsverläufen neue Möglichkeiten der Aussage eröffnen und damit bei sachgerechter Anwendung für einzelne Krankheiten einen Fortschritt für die Prognostik erbringen können.

2. Typisierung stochastischer Modelle in der Literatur

Fix und Neyman gehören zu den Pionieren, die den Verlauf einer bösartigen Neubildung mit Hilfe eines stochastischen Prozesses formulierten (Fix und Neyman 1951). Für die Bewertung der Effektivität einer Therapie müssen sie zwischen dem Risiko am Tumor und dem Risiko unabhängig von der malignen Krankheit zu sterben, unterscheiden. Sie formulieren den Krankheitsverlauf des Mammakarzinoms durch vier Zustände und beschreiben ihn mathematisch mit einer Markoff-Kette (Abb. 1).

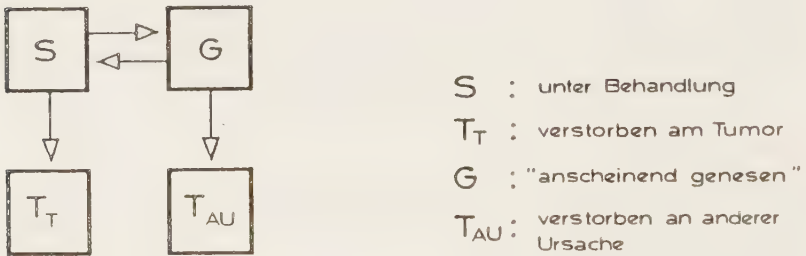


Abb.1: Modellstruktur für den Krankheitsverlauf des Mammakarzinoms nach Fix und Neyman.

Problematisch für die Interpretation der Modellparameter wirkt sich der heterogene Zustand G aus, da er sowohl den Status der rezidivfreien Zeit als auch den der tatsächlichen Heilung beschreibt (Tautu 1979). Kovariablen und zensierte Beobachtungen werden nicht berücksichtigt.

Homogene Markoff-Ketten stellen die einfachste mathematische Formulierung eines stochastischen Modells dar. Sie sind dadurch charakterisiert, daß erstens die Wahrscheinlichkeit, von einem Zustand in einen anderen überzugehen, in einem gegebenen Zeitintervall konstant ist, zweitens Übergänge nur zu festen Zeitpunkten möglich sind und drittens die Wahrscheinlichkeit für einen Übergang unabhängig vom zurückliegenden Prozeßverlauf ist.

Eine weitere Anwendung von Markoff-Ketten auf Verläufe bösartiger Neubildungen wurde von Barron und Richart 1968 beschrieben. Der natürliche Verlauf des Zervixkarzinoms ist durch vier aufeinanderfolgende Zustände wiedergegeben (Abb. 2).

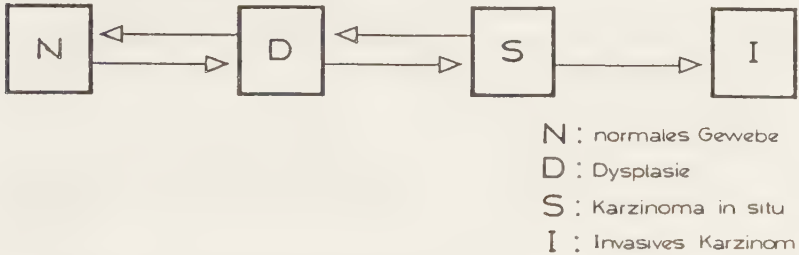


Abb.2: Modellstruktur für den natürlichen Verlauf des Zervixkarzinoms nach Barron und Richart.

Obwohl die Autoren auf eine hohe Validität des Modells verweisen, da die aus zwei unabhängigen Patientenkollektiven geschätzten Modellparameter eine große Übereinstimmung zeigen, wird der Ansatz mehrfach kritisiert: Die Anwendung einer homogenen Markoff-Kette sei deshalb ungeeignet, weil die einzelnen Übergangswahrscheinlichkeiten unterschiedlich stark vom Lebensalter der Patientin abhingen. Weiter beinhalte der Zustand "Karzinoma in situ" zwei verschiedene Kollektive, die sich dahingehend unterschieden, daß sich bei einem Teil der Patientinnen die Veränderung spontan zurückentwickelte und bei anderen diese als maligne Vorstufe zu betrachten sei. In das Modell werden weder Kovariable noch zensierte Beobachtungen einbezogen.

Myers et al. diskutieren 1980 wie der Einfluß von Kovariablen auf den Krankheitsverlauf mit Hilfe von Markoff-Ketten analysiert werden kann. In einer ersten Auswertung der Daten von Patienten mit fortgeschrittenem Prostata-Karzinom erweisen sich niedrige Natriumwerte (N) und niedrige saure Phosphatasewerte (P) als prognostisch günstig. Deshalb werden die in Abb. 3 aufgeführten Zustände definiert.

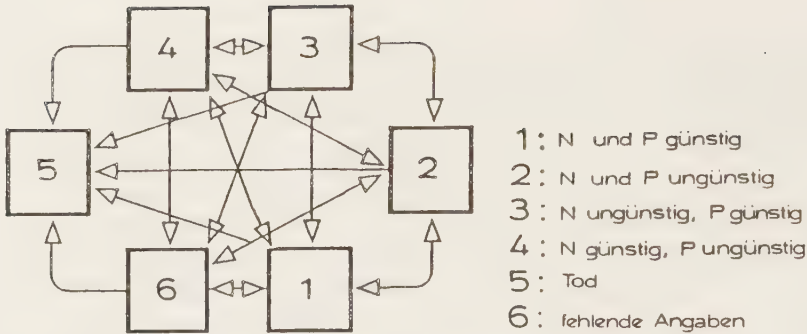


Abb.3: Modellstruktur für den Verlauf des Prostatakarzinoms nach Myers et al.

Offen bleibt, wie mehrere dichotome sowie kontinuierliche Kovariablen in solch einen Ansatz einbezogen werden können. Zensierte Beobachtungen werden im Zustand 6 subsummiert.

Markoff-Prozesse unterscheiden sich von Markoff-Ketten dadurch, daß Übergänge zu jedem Zeitpunkt möglich sind. Die Verweildauern in einem Zustand müssen exponentialverteilt sein.

Lagakos wendet 1976 einen Markoff-Prozeß auf den Verlauf des kleinzelligen Bronchialkarzinoms an, wobei er in die Modelldefinition drei Zustände und zeitunabhängige Kovariable einbezieht (Abb. 4). Letzteres erfolgt dadurch, daß die Parameter der exponentialverteilten Verweildauer in Abhängigkeit der Kovariablen modelliert werden. Zensierte Beobachtungen werden im Modell berücksichtigt. Die Grenzen des Vorschlags von Lagakos liegen in der begrenzten Anzahl der Zustände.

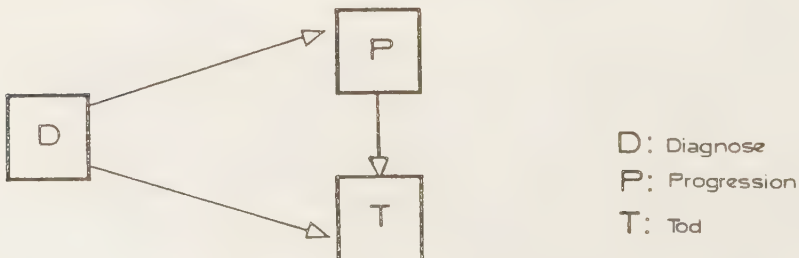


Abb.4: Modellstruktur für den Krankheitsverlauf des kleinzelligen Bronchialkarzinoms nach Lagakos

Bei Begg und Larson (1982) werden die Eigenschaften des Modells von Lagakos diskutiert und seine Anwendung auf Daten von Patienten mit Colon-Rektum-Karzinom beschrieben.

Dem Nachteil, daß die Verweildauern einer Exponentialverteilung genügen müssen, begegnen Weiß und Zelen 1965, indem sie dem Verlauf einen Semi-Markoff-Prozeß zugrundelegten. Dieser stochastische Prozeß setzt keinen bestimmten Verteilungstyp einer Verweildauer voraus. Sie formulieren ein Modell für den Verlauf der akuten Leukämie und beschreiben die Verweildauern durch eine χ -Verteilung (Abb. 5).

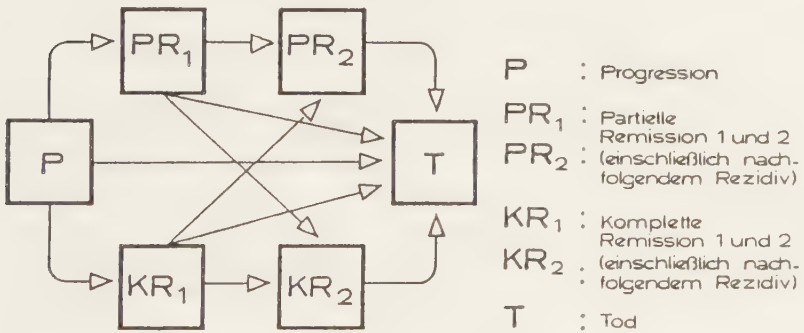


Abb. 5: Modellstruktur für den Krankheitsverlauf der akuten Leukämie nach Weiß und Zelen.

Allerdings werden keine Kovariablen und zensierte Verläufe einbezogen.

Beck und Chiang schlagen 1979 einen Ansatz für zwei transiente und beliebig viele absorbierende Zustände vor, in dem die Verweildauern einer Exponential- oder Weibullverteilung genügen sowie in dem zensierte Beobachtungen und Kovariablen berücksichtigt werden. Auch hier werden die Parameter der Verweildauerverteilungen in Abhängigkeit des Kovariablenvektors definiert. Der Vorschlag von Lagakos 1976 ist ein Spezialfall dieses Ansatzes.

Lagakos, Sommer und Zelen geben 1978 parameterfreie Schätzer für Übergangswahrscheinlichkeiten und Verweildauern an, wobei jedoch dem möglichen Einfluß von Kovariablen auf die Krankheitsverläufe keine Rechnung getragen wird (Abb. 6).

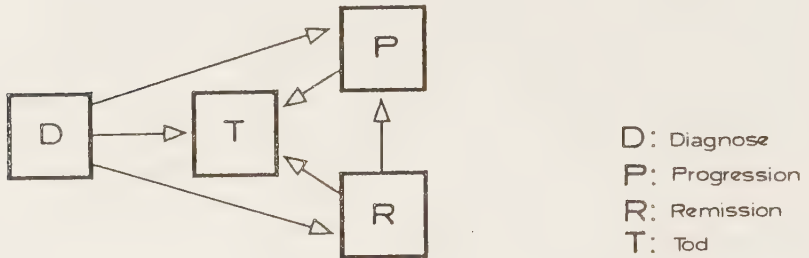


Abb. 6: Modellstruktur für den Krankheitsverlauf des kleinzelligen Bronchialkarzinoms nach Lagakos, Sommer und Zelen.

Der gleiche Ansatz wird von Thurmayr et al. (1981) verwendet (Abb. 7).

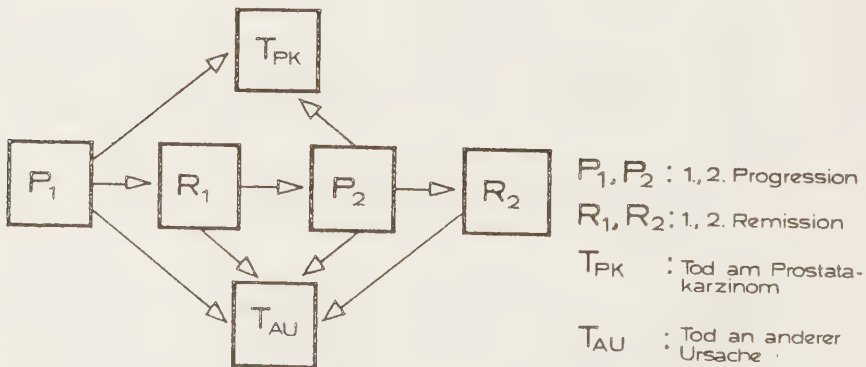


Abb. 7: Modellstruktur für den Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms nach Thurmayr, Neiß und Sintermann.

Die Berücksichtigung von Kovariablen kann in Semi-Markoff-Prozessen entweder bei der Schätzung der Übergangswahrscheinlichkeiten oder der Verweildauern erfolgen.

Kay beschreibt 1982 wie sie in die Schätzung der Verweildauern über die Hazard-Funktion einzubeziehen wären, ohne allerdings auf eine Schätzung der Übergangswahrscheinlichkeiten einzugehen. Sein Anwendungsbeispiel bezieht sich auf den Verlauf des Mamma-Karzinoms des Stanford Heart Transplantation Programs.

Von Neiß et al. wird 1981 vorgeschlagen, Kovariablen in der Schätzung der Übergangswahrscheinlichkeiten und der Verweildauern zu berücksichtigen.

In den Beschreibungen der stochastischen Modelle in der Literatur (Tab. 1) wird im wesentlichen auf die mathematische Formulierung des Modells und die Schätzmethode eingegangen. Der Charakterisierung des Krankheitsverlaufs, der Definition der Modellstruktur und der Diskussion der zugrundeliegenden Gesetzmäßigkeiten wird im allgemeinen kaum Beachtung geschenkt. Ergebnisse zu Untersuchungen über Präzision und Validität von Modellen werden fast nie publiziert.

Deshalb soll in der vorliegenden Arbeit auf die einzelnen Schritte der Entwicklung und Anwendung mathematischer Modelle in der klinischen Onkologie ausführlich eingegangen werden. Der im folgenden beschriebene Stufenplan soll dem Wissenschaftler eine Hilfestellung bei der Modellierung von Krankheitsverläufen bösartiger Neubildungen geben.

Tab. 1: Stochastische Modelle für onkologische Erkrankungen in der Literatur

Autor und Erscheinungsjahr	Stochastischer Prozeß	Zustandsraum (Anzahl der Zustände)	Zensierte Beobachtungen möglich	Berücksichtigung von Kovariablen	Anwendung
Fix and Neyman 1951	Markoff-Kette	4	nein	nein	Mamma-Karzinom
Barron and Richart 1968	Markoff-Kette	4	nein	nein	natürlicher Verlauf des Zervix-Karzinom
Myers et al. 1980	Markoff-Kette	6	ja	in Definition der Zustände	fortgeschrittenes Prostata-Karzinom
Lagakos 1976	Markoff-Prozeß	3	ja	kovariablenabhängiger Parameter der Exponentialverteilung	kleinzelliges Bronchial-Karzinom
Weiß und Zelen 1964 Beck und Chiang 1979, 1981	Semi-Markoff-Prozeß (Semi-)Markoff-Prozeß	beliebig 2 transien- te, beliebig viele absor- bierende	nein	nein kovariablenabhängiger Parameter der Expo- nential- oder Weibull- verteilung	akute Leukämie wie Lagakos 1976
Lagakos, Sommer and Zelen 1978	Semi-Markoff-Prozeß	beliebig	ja	nein	kleinzelliges Bronchialkarzinom
Kay 1982	Semi-Markoff-Prozeß ⁺⁾	beliebig	ja	kovariablenabhängige Hazardfunktion	Mamma-Karzinom
Neiß, Wagner, Potthoff und Keim 1981	Semi-Markoff-Prozeß ⁺⁾	beliebig	ja	kovariablenabhängige Verweildauern und Übergangswahrschein- keiten	malignes Gliom

^{+) nicht unter dem Namen "Semi-Markoff-Prozeß" publiziert}

3. Schritte der Formulierung eines Modells für den Krankheitsverlauf

Die Modellbildung beruht darauf, den Krankheitsverlauf durch seine wesentlichen Merkmale zu charakterisieren, diese Zusammenhänge in einer Beschreibung wiederzugeben und schließlich in mathematischen Größen zu formulieren. Die Anwendbarkeit des Modells hängt zum einen von der Wahl der Größen ab, die den Prozeß bezüglich der Fragestellung präzise beschreiben sollen, zum anderen von den Annahmen, die der mathematischen Formulierung zugrundegelegt werden.

Der Krankheitsverlauf läßt sich als Folge von Zuständen darstellen, wobei die Ereignisse (Remission, Rezidiv) im Verlauf den Zuständen entsprechen. Die Kenngrößen, die den Verlauf beschreiben, sind dabei die Verweildauern in einem Zustand (Zeit, während der Patienten z.B. in Remission sind und die Wahrscheinlichkeiten in einen anderen Zustand überzugehen (z.B. aus der Remission ins Rezidiv).

3.1 Charakterisierung des Krankheitsverlaufs

Zur Modellentwicklung sind eine Reihe von Kriterien, die den Krankheitsverlauf charakterisieren, relevant.

- . Heterogenität; welche verschiedene Typen von Krankheitsverläufen können auftreten? Es ist zu analysieren, hinsichtlich welcher Kriterien diese sich unterscheiden. Diese Kriterien gehen schließlich in die Definition der Zustände und Übergänge ein.
- . Dauer; ist die Erkrankung von langer Dauer, so ist ihr Verlauf vielfach von konkurrierenden Ereignissen betroffen. Solche Ereignisse können Zweiterkrankungen oder Tod an einer von der Primärdiagnose unabhängigen Ursache darstellen. Diese Ereignisse sind im Modell vorzusehen.

Die Gewährleistung von Beobachtungs- und Interventionsgleichheit für alle Patienten über einen langen Zeitraum (oft über Jahre) ist nicht einfach, wenn patientenindividuelle Situationen

oder der medizinische Fortschritt ein verändertes Prozedere erfordern. Daher ist eine umfassende Definition der Zustände unumgänglich.

- . Therapieziel; das Ziel der Behandlung kann oft weniger auf Heilung, als auf ein Aufhalten des Krankheitsprozesses gerichtet sein (Starmer 1981). Es erhebt sich daher die Frage, ob der Krankheitsverlauf geeigneter durch einen offenen oder abgeschlossenen Prozeß dargestellt werden kann.
- . Periodizität; tritt das Leiden periodisch auf, so ist zu klären, ob sich einzelne Phasen jeweils untereinander und hinsichtlich ihrer Prognose für das Zielereignis unterscheiden. Nimmt man vergleichbare Phasenverläufe an, kann im Modell das Wiedererreichen eines früheren Zustandes vorgesehen werden. Ist diese Annahme nicht gerechtfertigt, so muß für jede Phase ein gesonderter Zustand berücksichtigt werden.
- . Pathogenese; wie präzise der Krankheitsverlauf charakterisiert werden kann, hängt von der Kenntnis der Erkrankung, wie z.B. der Dynamik des Krankheitsprozesses und gegebenenfalls dem Wirkmechanismus der Chemotherapie auf Zellebene ab. Im allgemeinen existieren darüber jedoch nur Hypothesen, so daß in der Modellformulierung nur die üblicherweise in der Routine gemessenen klinischen Befunde, wie die des Labors, der Histologie und des Röntgens, berücksichtigt werden können.
- . Einflußgrößen; gibt es Einflußgrößen, die den Krankheitsprozeß charakterisieren? Können solche bereits in das Modell einbezogen werden oder sollen Patientencharakteristika erst hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit auf den Krankheitsverlauf analysiert werden?

3.2 Definition der Zustände

In die Definition der Zustände werden im allgemeinen klinische Beobachtungen (z.B. Hepatosplenomegalie), Laborparameter (z.B. Blasten im peripheren Blutbild), histologische Untersuchungsergebnisse (z.B. Mediastinaltumor) einbezogen. Um Beobachtungsgleichheit zu gewährleisten, müssen alle Patienten nach einheitlichen Kriterien den Zuständen zugeordnet werden und diese dürfen sich während des Beobachtungszeitraumes nicht ändern. Werden während der Studiendurchführung andere Variablen als zusätzlich relevant für die Definition eines Zustandes vermutet bzw. erkannt, so können sie wegen der Gefahr einer Verzerrung der Aussage nicht berücksichtigt, sondern müssen für ein Anschlußprojekt aufbewahrt werden.

Die Zustände im Modell müssen folgende Kriterien erfüllen:

- . Medizinische Relevanz; der Zustand muß klinisch bedeutsam sein, d.h. es müssen sich aus ihm u.U. Handlungsfolgen ableiten lassen.
- . Eindeutigkeit; der Patient muß zu jedem Zeitpunkt einem und nur einem Zustand zuordenbar sein.
- . Reliabilität; alle an der Studie beteiligten Kiniker müssen einen Patienten unter gleichen Bedingungen dem gleichen Zustand zuordnen.
- . Vollständigkeit; zu jedem Zeitpunkt des Verlaufs muß jeder Patient einem Zustand zugeordnet werden können.
- . Einheitliches Betrachtungsniveau (Modelltiefe); der Patient muß mittels eines vergleichbaren diagnostischen Instrumentariums den Zuständen zugeordnet werden können. Die Sensitivität und die Spezifität der diagnostischen Methoden müssen für alle Zustände vergleichbar sein. Ein uneinheitliches Betrachtungsniveau hieße z.B. für die Zustände 'Progression' und 'Rezidiv' folgendes: Die Progression der Erkrankung wird aufgrund des histologischen Befundes und das Rezidiv aufgrund subjektiver Beschwerden des Patienten diagnostiziert. Daraus folgt, die Präzision der Aussagen über die beiden Zustände ist unterschiedlich hoch.

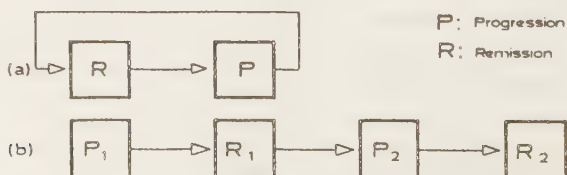
Die exakte Definition der Zustände nach den oben aufgeführten Kriterien ermöglicht eine reproduzierbare Modellierung von Krankheitsverläufen und ist damit eine Voraussetzung für den Erkenntnisgewinn.

3.3 Definition der Übergänge

Es müssen diejenigen Übergänge zwischen Zuständen beschrieben werden, die auf Grund der klinischen Erfahrung auftreten können. Beispielsweise ist ein direkter Übergang von der Tumorprogression in ein Rezidiv nicht möglich, da einem Rezidiv stets eine Remission vorangehen muß. Die Übergänge hängen außerdem vom Typ eines Zustandes ab, d.h. ob ein Patient ihn verlassen kann (transienter Zustand, z.B. Rezidiv) oder ob er sich in einem Endzustand befindet (absorbierender Zustand, z.B. Tod). Die Typisierung der Zustände variiert mit der Fragestellung. Ist in einer Studie der Verlauf der Krankheit bis zum Eintritt des Todes von Interesse, so mag in einer anderen Fragestellung der Verlauf nur bis zum Eintritt eines bestimmten Ereignisses (z.B. Rezidiv) relevant zu sein.

Falls anhand der Daten festgestellt wurde, daß nicht alle entsprechenden Übergänge vorgesehen worden sind, muß die Modellstruktur korrigiert werden.

Werden Zustände mehrfach von den gleichen Patienten erreicht, ist zu prüfen, ob die Merkmalsausprägungen des Patienten beim jeweiligen Eintritt in den Zustand vergleichbar sind (a) oder ob sich beispielsweise das Erst- vom Zweitrezidiv unterscheidet (b) (siehe dazu auch 4.3 Prüfen der Modellvoraussetzungen). Hat das wiederholte Erreichen eines Zustandes für den Krankheitsverlauf eine prognostische Bedeutung, so sind bei der Modellbildung mehrere Zustände dafür zu berücksichtigen.



3.4 Formale Darstellung des Modells

Die Modellstruktur kann anschaulich durch einen gerichteten Graphen dargestellt werden. Bei einem Erreichbarkeitsgraphen bilden die Zustände die Knoten und die Übergänge die Menge der Kanten (Abb. 8). Wird eine Bewertung der Kanten angegeben, z.B. durch die Übergangswahrscheinlichkeiten, siehe dazu 3.6, so spricht man von einem Übergangsgraphen (Fahrmeir et al. 1981). Bei der Darstellung der Ergebnisse könnte man die Länge der Kanten proportional zur mittleren Verweildauer und die Größe der Knoten entsprechend der Anzahl der Patienten, die ihn erreichen, zeichnen.

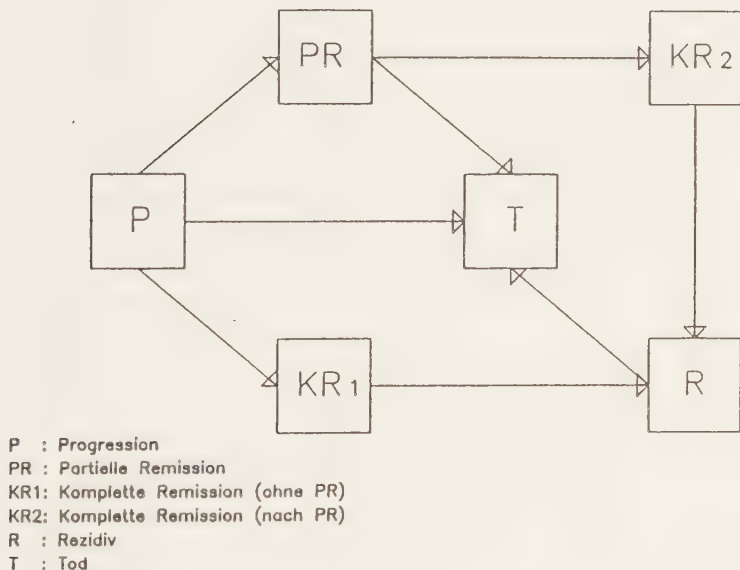


Abb. 8: Erreichbarkeitsgraph

Außerdem kann die Modellstruktur in einer Matrix wiedergegeben werden. Dem Erreichbarkeitsgraphen entspricht dabei eine Darstellung von Einer und Nullen in der Matrix in Abhängigkeit davon, ob der Übergang möglich ist oder nicht (Abb. 9). In einer Übergangsmatrix kann entweder die Anzahl der Patienten aufgeführt werden, die den entsprechenden Übergang realisierten, oder die Übergangswahrscheinlichkeiten (Abb. 10).

	PR	KR ₁	KR ₂	R	T
P	1	1	0	0	1
PR	-	0	1	0	1
KR ₁	-	-	0	1	0
KR ₂	-	-	-	1	0
R	-	-	-	-	1

Abb. 9: Erreichbarkeitsmatrix

	PR	KR ₁	KR ₂	R	T
P	0.30	0.59	0	0	0.11
PR	-	0	0.68	0	0.32
KR ₁	-	-	0	1	0
KR ₂	-	-	-	1	0
R	-	-	-	-	1

Abb. 10: Übergangsmatrix

3.5 Formulierung der Gesetzmäßigkeiten im Modell

Als Kenngrößen des Modells bieten sich an:

die Wahrscheinlichkeit in einen anderen Zustand überzugehen und ggf. die Verweildauer in einem Zustand. Für die Formulierung muß geklärt werden, welche Gesetze für diese Kenngrößen jeweils gelten.

1. Inwiefern beeinflußt der zurückliegende den zukünftigen Krankheitsverlauf?

Zur Veranschaulichung dieser Frage betrachte man Patienten, die sich mit einer medianen Verweilzeit von 10 Wochen in Progression (P), 18 Wochen in partieller Remission (PR) und bereits 27 Wochen in kompletter Remission (KR) befunden haben (Abb. 11).

Ist der zukünftige Verlauf dieser Patienten nur vom gegenwärtigen Zustand (KR) abhängig, so ist die Markoff-Eigenschaft erfüllt und Markoff-Ketten bzw. -Prozesse sind auf solche Krankheitsverläufe anwendbar. Die Realisierung von Markoff-Ketten erfordert, daß die Übergänge von einem in einen anderen Zustand nur zu festgelegten Zeitpunkten erfolgen können. Sind Übergänge zu jedem beliebigen Zeitpunkt möglich, können den Krankheitsverläufen Markoff-Prozesse unterlegt werden.

Ist der zukünftige Verlauf jedoch nicht nur vom gegenwärtigen Zustand, sondern auch von der Verweildauer in diesem Zustand abhängig, ist z.B. die Anwendung eines Semi-Markoff-Prozesses zu erwägen. Das könnte für die beispielhaft ausgewählten Patienten bedeuten: Je länger sie sich in kompletter Remission befinden, desto unwahrscheinlicher erleiden sie ein Rezidiv.

Haben neben dem gegenwärtigen Zustand zurückliegende Zustände einen Einfluß auf den weiteren Krankheitsverlauf, so sind kompliziertere Modelle wie z.B. Makroff-Prozesse höherer Ordnung angemessen. Spielt die Zeit vom Beobachtungsbeginn an eine Rolle für den zukünftigen Verlauf, müssen inhomogene Markoff-Prozesse in Betracht gezogen werden.

Abhängigkeit des zukünftigen Verlaufs von		Beispiel eines individuellen Verlaufs:				Stochastisches Modell	
allgemein	im Beispiel	P	PR	KR	R		T
dem gegenwärtigen Zustand	KR						Markoff-Kette (diskreter Parameterraum) Markoff-Prozeß (kontinuierlicher Parameterraum)
dem gegenwärtigen Zustand und der Verweildauer im gegenwärtigen Zustand	KR und der Verweildauer in KR						Semi-Markoff-Prozeß
dem gegenwärtigen und den zurückliegenden Zuständen	KR, PR und ggf. P	P	PR	KR			Markoff-Prozeß, höherer Ordnung
einer Zeit, die unabhängig vom individuellen Krankheitsverlauf ist	Zeit ab Beginn der Progression (Eintritt in die Studie)						Inhomogener Markoff-Prozeß

P : Progression
 PR : Partielle Remission
 KR : Komplette Remission
 R : Rezidiv
 T : Tod
 ↑ : Patient im Zustand KR zu einem bestimmten Zeitpunkt

Abb. 11: Die Abhängigkeit des zukünftigen Verlaufs vom gegenwärtigen bzw. zurückliegenden Krankheitsverlauf

Aus der Reihenfolge der verschiedenen Möglichkeiten, die Vergangenheit miteinzubeziehen, wird die Steigerung vom einfach strukturierten und mathematisch leicht bewältigbaren bis zum flexiblen und mathematisch schwer handbaren stochastischen Prozeß deutlich. Der inhaltlichen Flexibilität steht die mathematische Machbarkeit entgegen.

Welche Modellannahmen jeweils gerechtfertigt sind, muß im einzelnen untersucht werden. Durch Erweiterungen des Zustandsraumes ist es vielfach möglich, den Verlauf so zu modellieren, daß die Voraussetzungen eines einfach strukturierten und damit mathematisch bewältigbaren Prozesses erfüllt sind.

2. Gibt es Kovariable, die den Krankheitsverlauf beeinflussen? Solche Kovariablen sind z.B. Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung oder initialer Leberbefall. Die Auswahl dieser Variablen erfolgt üblicherweise aufgrund der Ergebnisse von Voranalysen oder aufgrund von Literaturrecherchen.

3.6 Mathematische Formulierung des Modells

Der Verlauf einer Krankheit kann mit einer zeitabhängigen Zufallsvariablen Z_t beschrieben werden, wobei die z_t die Realisationen der Zufallsvariablen darstellen und angeben, in welchem Zustand sich der Patient zum Zeitpunkt t befindet. Solch ein Verlauf unterliegt Gesetzmäßigkeiten, die als deterministische oder stochastische Gesetze gekennzeichnet werden können.

Deterministische sind dadurch charakterisiert, daß eine eindeutige, zwangsläufige Beziehung zwischen Ursache und Wirkung besteht. Daraus folgt, daß man von der Kenntnis des Verlaufs eines Patienten auf den Verlauf anderer Patienten in gleicher Ausgangssituation sowie zu jedem Zeitpunkt auf den zukünftigen Verlauf unmittelbar schließen kann. Mit Hilfe von Differentialgleichungen ist der Krankheitsverlauf mathematisch beschreibbar.

Ein Beispiel dafür ist die Phenylketonurie des Säuglings. Erhält der Patient normale Kost, tritt mit Sicherheit ein Hirnschaden ein, während eine normale Entwicklung unter Phenylalanin-armer Diät zu erwarten ist (Jesdinsky 1979).

Stochastische Gesetzmäßigkeiten dagegen sind dadurch charakterisiert, daß die Beziehung zwischen Ursache und Wirkung nicht vollständig beschreibbar ist. Die Beziehung wird von einer Zufallskomponente bestimmt und kann durch eine entsprechende Wahrscheinlichkeitsverteilung wiedergegeben werden. Daher kann man nicht unmittelbar von der Ausgangssituation eines Patienten auf den weiteren Verlauf und damit auch nicht vom Einzelfall auf den Verlauf anderer Patienten schließen. Aus der Kenntnis des Krankheitsverlaufs einer Stichprobe von Patienten können jedoch Wahrscheinlichkeiten für den zukünftigen Verlauf eines Patienten angegeben werden. Bei einer Reihe von Modellen stimmt der Erwartungswert der Zufallsvariablen Z_t mit den Lösungskurven der Differentialgleichungen des deterministischen Modells überein.

Mathematisch können solche zufallsabhängigen Vorgänge mit Hilfe von stochastischen Prozessen formuliert werden. Für die Analyse der Krankheitsverläufe bösartiger Neubildungen ist alleine die Annahme stochastischer Gesetzmäßigkeiten angemessen.

3.6.1 Definition eines stochastischen Prozesses

Ein stochastischer Prozeß (SP) ist eine Menge Z_t ($t \in T$) von Zufallsvariablen mit gemeinsamem Wertebereich S . T heißt Parameterraum, S Zustandsraum des stochastischen Prozesses.

3.6.2 Annahmen

Der Zustandsraum S sei diskret mit den Realisationen $S_0, \dots, S_1, \dots, S_k$. Diese S_1 stellen die einzelnen Zustände dar. Der Parameter T sei stetig oder diskret, wobei t die Zeit bedeute.

3.6.3 Darstellung

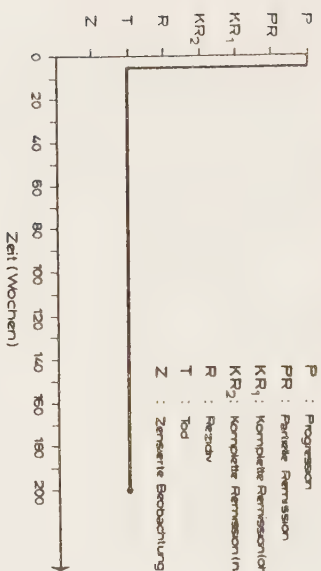
Ein stochastischer Prozeß kann folgendermaßen dargestellt werden:

- a) Ein Patient i wird zufällig ausgewählt. Der zu i gehörige Krankheitsverlauf $Z_t(i)$ kann durch eine Sprungfunktion dargestellt werden (Abb. 12).
- b) Wird die Zeit t festgehalten und variiert i , so erhält man die Zustandsbesetzungen aller Patienten zu einem ausgewählten Zeitpunkt (Abb. 13).
- c) Wird nur ein Zustand S_1 betrachtet, so erkennt man den Fluß der Patienten durch diesen Zustand über die Zeit (Abb. 14).

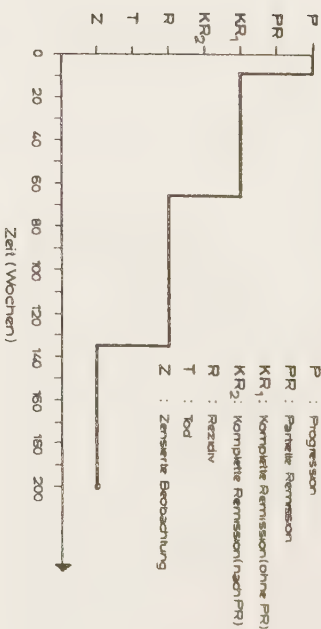
3.6.4 Bildungsgesetz für den Krankheitsverlauf Z_t

Für stochastische Prozesse ist die Art und Weise, in der die Zufallsvariablen voneinander abhängen, charakteristisch. Dies geschieht durch die gemeinsame Verteilung je endlich vieler Zufallsvariablen. Durch die Verteilungsfunktion kann die Abhängigkeitsstruktur eines stochastischen Modells vollständig beschrieben werden. Die einfachste Abhängigkeitsstruktur erhält man, falls die folgende Eigenschaft gilt: Der zukünftige Prozeßverlauf hängt bei bekanntem, gegenwärtigen Wert nicht vom vergangenen Prozeßverlauf ab (Markoff-Eigenschaft).

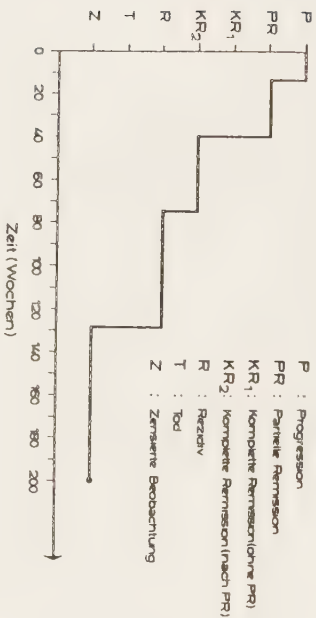
VERLAUF DES PATIENTEN 30/31



VERLAUF DES PATIENTEN 30/21



VERLAUF DES PATIENTEN 30/17



VERLAUF DES PATIENTEN 28/14

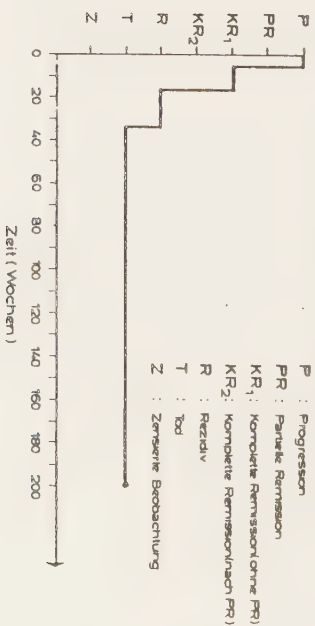
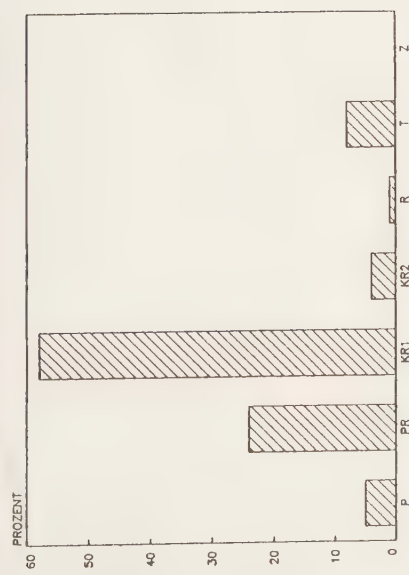
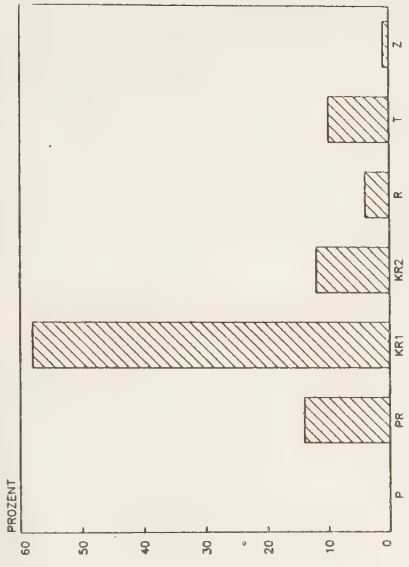


Abb.12: Krankheitsverläufe ausgewählter Patienten

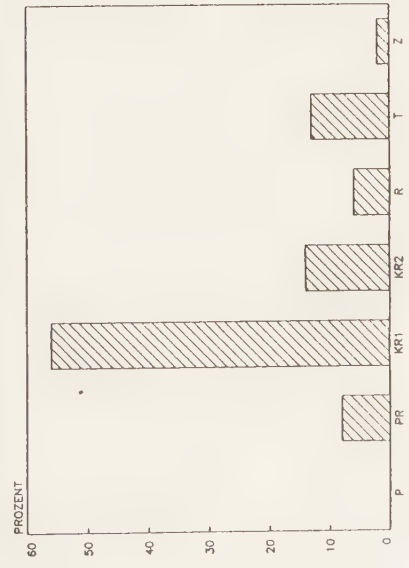
Verteilung der aufgrund des Modells
erwarteten Patienten 10 Wochen nach Beginn



Verteilung der aufgrund des Modells
erwarteten Patienten 20 Wochen nach Beginn



Verteilung der aufgrund des Modells
erwarteten Patienten 30 Wochen nach Beginn



Verteilung der aufgrund des Modells
erwarteten Patienten 60 Wochen nach Beginn

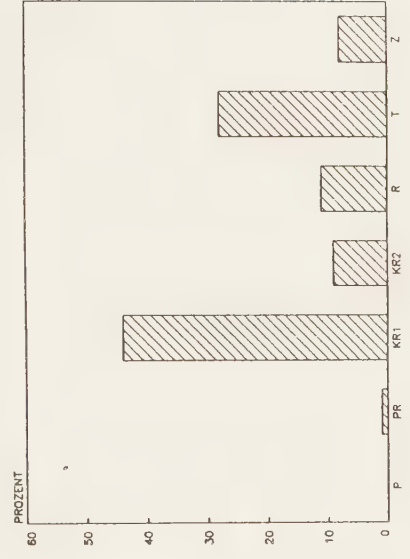


Abb. 13: Vergleich der Zustandsbesetzungen zu ausgewählten Zeitpunkten

PATIENTEN PRO ZUSTAND (PILOTSTUDIE)

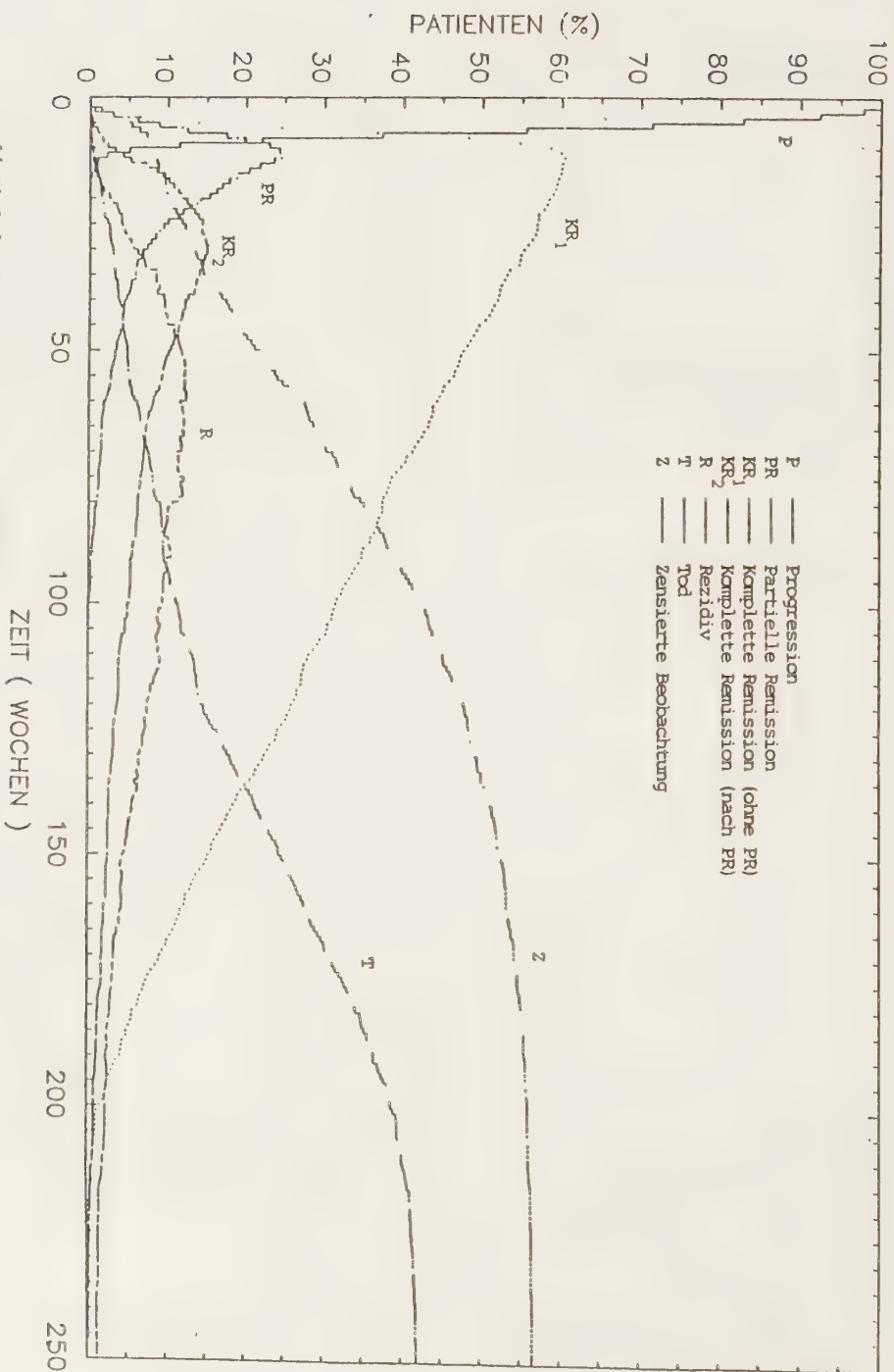


Abb. 14: Fluß der Patienten durch die Zustände

Falls außerdem Parameter und Zustandsraum diskret sind, spricht man von Markoff-Ketten.

Beschränkt man sich nicht darauf, daß Zustandsänderungen des Prozesses nur zu festen Zeitpunkten möglich sind, sondern läßt Zustandsänderungen unter Beibehaltung der Markoff-Eigenschaft zu jedem beliebigen Zeitpunkt zu, so gelangt man von den Markoff-Ketten mit diskretem Zeitparameter zu den Markoff-Prozessen mit kontinuierlichem Parameterraum T und gleichbleibend diskretem Zustandsraum S . Daraus folgt, daß die Verweildauern in den Zuständen exponentialverteilt sind.

Semi-Markoff-Prozesse vereinen die beliebigen Verteilungstypen der Erneuerungsprozesse und die gute Strukturierung der Markoff-Prozesse. Das heißt, die Übergänge von einem Zustand in einen anderen erfolgen gemäß einer Markoff-Kette, die Verweildauern dürfen jedoch einen beliebigen Verteilungstyp annehmen.

Im folgenden werden die Parameter, die einen Semi-Markoff-Prozeß beschreiben, definiert, wobei Markoff-Ketten und Markoff-Prozesse als Spezialfälle explizit betrachtet werden.

Z_n : Zustand nach dem n -ten Übergang, $n \in \mathbb{N}_0$

T_n : Verweildauer im Zustand Z_{n-1}

$\mathbb{N}_0$: $\{0, 1, \dots\}$

Anfangswahrscheinlichkeit:

$$\theta(i) := P(Z_0 = i)$$

Übergangswahrscheinlichkeit:

$$\theta(i, j) := P(Z_n = j \mid Z_{n-1} = i) \quad \text{wobei} \quad \theta(i, j) \geq 0 \quad \text{für alle } i, j$$
$$\sum_{j=1} \theta(i, j) = 1$$

Verteilungsfunktion der Verweildauer:

$$Q_{SMP}(t; i, j) := P(T_n \leq t \mid Z_{n-1} = i, Z_n = j)$$

für eine Markoff-Kette gilt:

$$Q_{MK}(t; i, j) = 1 \quad \text{für } t > 0, \quad \text{sonst } 0$$

für einen Markoff-Prozeß gilt:

$$Q_{MP}(t; i, j) = 1 - e^{-\lambda_{ij} t}, \quad t \geq 0$$

Bei den obengenannten Formulierungen erfolgte eine Beschränkung auf homogene Prozesse.

3.6.5 Berücksichtigung von Kovariablen

Es gibt grundsätzlich zwei Möglichkeiten, Kovariablen in das Modell einzubeziehen:

Man formuliert für jede Ausprägung des Kovariablenvektors ein eigenes Modell oder man berücksichtigt die Kovariablen simultan in den Kenngrößen des Modells. Kovariablen können in die Übergangswahrscheinlichkeiten mit Hilfe des logistischen Regressionsmodells (Cox 1970) und/oder in die Verweildauern mit dem Cox'schen Regressionsmodell (Kay 1982) einbezogen werden.

Damit wird die Definition der Übergangswahrscheinlichkeiten wie folgt erweitert:

$$\theta(i,j;\underline{x}) = (1 + \exp(-\alpha_{ij} - \gamma'_{ij}\underline{x}))^{-1}$$

dabei ist $\underline{x}$: Kovariablenvektor $(x_1, x_2, \dots, x_p)'$

α_{ij} : Konstante

γ_{ij} : Gewichtsvektor $(\gamma_{ij1}, \gamma_{ij2}, \dots, \gamma_{ijp})'$

$$\gamma'_{ij}\underline{x} = \sum_{k=1}^p \gamma_{ijk} x_k$$

$\theta(i,j;\underline{x})$ ist die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit dem Kovariablenvektor $\underline{x}$ vom Zustand i in den Zustand j überzugehen.

Die Berücksichtigung von Kovariablen in den Verteilungsfunktionen der Verweildauern erfolgt über die Hazardfunktion nach Cox (1972). Die beiden Funktionen stehen wie folgt in Zusammenhang (Kay und Schumacher 1983):

$$Q(t; i, j) = 1 - \exp(-\Delta_{ij}(t))$$

$$\text{wobei } \Delta_{ij}(t) := \int_0^t \lambda_{ij}(u) du$$

$\Delta_{ij}(t)$: kumulierte Hazardfunktion

$\lambda_{ij}(t)$: Hazardfunktion

Die formale Definition der Hazardfunktion $\lambda(t)$ lautet:

$$\lambda(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{p \{ t < T \leq t + dt \mid T > t \}}{dt}$$

$\lambda(t) dt$ ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Ereignis im Intervall $(t, t+dt)$ eintritt, unter der Voraussetzung, daß es nicht vor t eingetreten ist. Die Hazardfunktion steht mit $Q(t; i, j)$ über die kumulierte Hazardfunktion in Verbindung.

Zur Berücksichtigung der Kovariablen wird $\lambda_{ij}(t)$ ersetzt durch $\lambda_{ij}(t, \underline{x})$. Entsprechend dem Ansatz von Cox ergibt sich:

$$\lambda_{ij}(t; \underline{x}) = \lambda_{0, ij}(t) \exp(\beta'_{ij} \underline{x}),$$

wobei $\lambda_{0, ij}(t)$: zugrundeliegende Hazardfunktion

β_{ij} : Gewichtsvektor

$\underline{x}$: Kovariablenvektor

4. Schritte der Berechnung und Validierung eines Modells

Ziel der Berechnung und Validierung des Modells ist,

- . zu prüfen, ob die beobachteten Patientenverläufe durch die vordefinierte Modellstruktur (Zustände und Übergänge) abgebildet werden können;
- . zu untersuchen, ob die Annahmen, die der mathematischen Formulierung des Modells zugrundegelegt wurden, erfüllt sind;
- . zu vergleichen, wie gut die beobachteten und die aufgrund des Modells erwarteten Werte übereinstimmen. Damit wird die Präzision des Modells beschrieben;
- . zu analysieren, inwiefern das Modell auf Daten anwendbar ist, die unabhängig von denen sind, die in die Modellformulierung und das Schätzen der Parameter einbezogen worden sind;
- . zu untersuchen, inwieweit die Kovariablen, deren Einfluß auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen werden konnte, bei einem unabhängigen Patientenkollektiv ebenfalls von prognostischer Bedeutung sind. Damit und dem vorhergenannten Punkt kann eine Aussage zur Übertragbarkeit der Ergebnisse gemacht werden.

Erstaunlicherweise wird im allgemeinen alleine der Berechnung der Modellgrößen in den Anwendungen auf Krankheitsverläufe Beachtung geschenkt. In der Literatur konnte nur vereinzelt eine Aussage über die Verallgemeinerbarkeit des Modells (Weiß 1965, Barron 1968) gefunden werden. Diesen und den übrigen Punkten soll jedoch in den folgenden Abschnitten angemessener Raum gewidmet werden.

4.1 Validieren der Modellstruktur

Bei der Anwendung der Daten auf die vordefinierte Modellstruktur ist festzustellen, ob in der Definition der Zustände und Übergänge alle tatsächlich beobachteten Ausprägungen der Patientenverläufe berücksichtigt worden sind. Beispielsweise ist bei Krankheitsverläufen mit infauster Prognose meist nicht erforderlich zwischen Tod am Tumor und Tod an anderer Ursache zu unterscheiden. Gelingt es jedoch im Lauf der Zeit, durch eine wirksame Therapie einen Teil des Patientenguts zu heilen (wie z.B. bei Akuter Leukämie), kann es notwendig werden, zwischen den beiden genannten Zuständen Tod zu differenzieren.

Es ist also jedes Strukturelement (Zustand, Übergang) dahingehend zu untersuchen, ob die in der Modellformulierung berücksichtigte Definition von den Daten erfüllt wird. Daraus ergeben sich gegebenenfalls Erweiterungen bzw. Reduzierungen im Zustandsraum.

4.2 Berechnen der Modellgrößen

Die Kenngrößen des Modells werden geschätzt, um den Krankheitsverlauf quantitativ beschreiben zu können. Dazu erfolgt die Anwendung des Modells auf die Daten. Die Daten, die die Krankheitsverläufe wiedergeben, können z.B. in folgender Form vorliegen:

Patient 1 AB:3 BE:10 ET:22

Patient 2 AT:5

das heißt, Patient 1 verließ Zustand A nach 3 Wochen, um nach B überzugehen, 10 Wochen nach Studienbeginn wechselte er nach E und nach der 22. Woche starb er.

Patient 2 verweilte 5 Wochen im Zustand A und verstarb anschließend.

Im einzelnen müssen dazu die Übergangswahrscheinlichkeiten für Markoff-Ketten und Semi-Markoff-Prozesse sowie für letztere die Verteilungen der Verweildauern geschätzt werden. Bei Markoff-Prozessen reduziert sich die Aufgabe auf das mehrfache Schätzen des Parameters der Exponentialverteilung. Diese Schätzungen erfolgen mit der Maximum-Likelihood-Methode.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten $\theta(i, j)$ werden bei Markoff-Ketten üblicherweise über die relativen Häufigkeiten geschätzt, die an den Krankheitsverläufen beobachtet wurden:

$$\hat{\theta}_{MK}(i, j) = \frac{\sum_{t=1}^T n_{ij}(t)}{\sum_{t=1}^T n_i(t-1)}$$

$n_{ij}(t)$: Anzahl der Übergänge vom Zustand i nach j
zum Zeitpunkt t

$n_i(t)$: Anzahl der Patienten im Zustand i zum Zeitpunkt t

T : Gesamte Beobachtungszeit

Die Verweildauern eines Markoff-Prozesses sind bekanntlich exponentialverteilt. Der Parameter der Verteilung kann geschätzt werden durch:

$$\hat{\lambda}_{ij} = \frac{n_{ij}}{\sum_{k=1} T_{ijk}}$$

n_{ij} : Anzahl der Übergänge von Zustand i nach j

T_{ij} : Verweilzeiten im Zustand i bei einem Übergang nach j

T_{ijk} : Verweilzeit eines Patienten k im Zustand i bei einem Übergang nach j

Der Schätzer für die Übergangswahrscheinlichkeiten bei Semi-Markoff-Prozessen lautet (Fahrmeier et al. 1981):

$$\hat{Q}_{SMP}(i,j) = \frac{n_{ij}(t)}{n_i(t)}$$

$n_{ij}(t)$: Anzahl der Übergänge vom Zustand i nach j im Beobachtungszeitraum $(0,t)$

$n_i(t)$: Anzahl der Patienten im Zustand i im Beobachtungszeitraum $(0,t)$

Die Schätzung der Verteilungsfunktion der Verweildauer bei Semi-Markoff-Prozessen erfolgt entweder parametrisch (ML-Prinzip) oder parameterfrei:

$$\hat{Q}_{SMP}(t;i,j) = \begin{cases} 0 & \text{für } t < T_{ij}^{(1)} \\ \frac{k}{n_i(t)} & \text{für } T_{ij}^{(k)} \leq t < T_{ij}^{(k+1)}, 1 \leq k \leq n_i(t)-1 \\ 1 & \text{für } t \geq T_{ij}^{(n_i(t))} \end{cases}$$

$T_{ij}^{(k)}$: die der Größe nach geordneten Verweilzeiten im Zustand i bei einem Übergang nach j , wobei $k = 1, \dots, n_i(t)$ Ordnungszahl ist

Die Schätzer für die Standardabweichungen der Übergangswahrscheinlichkeiten und die Verteilungsfunktionen der Verweildauern finden sich z.B. in Lagakos, 1978.

Bei den oben genannten Schätzern der Verteilungen der Verweildauern im Zustand i bei einem Übergang nach j werden die Übergänge von i nach k , ($k \neq i, j$) als konkurrierende Risiken aufgefaßt. Kay und Schumacher (1983) weisen darauf hin, daß der Umweg über das Schätzen der kumulierten Hazardfunktion dem direkten Schätzen der Verweildauerverteilung überlegen sei, da erstere nicht auf den Annahmen der Theorie der konkurrierenden Risiken beruht (Prentice 1978).

Kay und Schumacher führen aus, daß sich die beiden Schätzer allerdings nur geringfügig unterscheiden.

Wurden Kovariable in die Modellformulierung eingebracht, so sind sie entweder in die Schätzung der Übergangswahrscheinlichkeiten oder der Verweildauerverteilungen einzubeziehen.

Beck (1979, 1981) gibt explizite Lösungen für sein Modell mit zwei transienten, mehreren absorbierenden Zuständen, zwei dichotomen Kovariablen und exponentialverteilten Verweildauern an.

Ein anderer Ansatz bietet sich durch das Cox'sche Regressionsmodell an:

In diesem werden die Gewichte der Kovariablen bezüglich ihres Einflusses auf die Hazardfunktion geschätzt.

Kay (1982) wendet dieses Modell auf die einzelnen Übergänge eines stochastischen Prozesses an. Allerdings gibt er keine Schätzer für die Übergangswahrscheinlichkeiten an. Wu (1982) beschreibt einen vergleichbaren Ansatz und verweist für die Schätzer der Übergangswahrscheinlichkeiten auf die Arbeit von Lagakos (1978). Neiß et al. (1981) führt die Likelihood-Funktion für ein Modell an, in dem Kovariable sowohl in den Übergangswahrscheinlichkeiten als auch in den Verteilungen der Verweildauern berücksichtigt werden.

4.3 Prüfen der Modellvoraussetzungen

Der erste Schritt beinhaltet zum einen eine sachlogische Analyse ohne Daten, zum anderen eine Überprüfung anhand der Daten, ob die Annahmen, die man der Modellentwicklung zugrundegelegt hatte, gerechtfertigt sind. Bei den oben beschriebenen mathematischen Modellen muß daher überprüft werden, ob eine Markoff-Kette, ein Markoff-Prozeß oder ein Semi-Markoff-Prozeß zugrundeliegt.

Bevor die beobachteten Verlaufsdaten zur Prüfung der Voraussetzungen herangezogen werden, soll diskutiert werden, ob es Hinweise gibt, die an den zugrundegelegten Annahmen zweifeln ließen. Z.B. wurde in der Arbeit von Weiß und Zelen 1965 darauf hingewiesen, daß eine Exponentialverteilung der Verweildauern in kompletter Remission für die Beschreibung des Verlaufs der Akuten Leukämie inadäquat ist. (Dies führte erstmals zur Anwendung eines Semi-Markoff-Prozesses).

Es ist allerdings denkbar, daß eine Datenanalyse, z.B. wegen geringer Fallzahlen, keine Hinweise für die Verletzung der Voraussetzungen gibt, obwohl die Sachkenntnis solche erwarten läßt und umgekehrt.

Im diskreten Parameterraum wird mit dem χ^2 -Test nach Anderson oder der Informationsstatistik nach Chatfield anhand der Daten geprüft, ob die Übergänge von einem Zustand in einen anderen einer Markoff-Kette folgen (Anderson and Goodman 1955), Chatfield 1973, Fahrmeir et al. 1981). Wurde der Krankheitsverlauf durch einen Markoff-Prozeß beschrieben, kann mit einem Goodness-of-fit-Test (z.B. dem modifizierten Kolmogoroff-Smirnov-Test nach Fleming et al, 1980) untersucht werden, ob die Annahme einer Exponentialverteilung der Verweildauern gerechtfertigt ist.

Bei Semi-Markoff-Prozessen muß geprüft werden, ob der eingebettete diskrete Prozeß einer Markoff-Kette folgt (Test nach Anderson) und ob die Verweildauern vom zurückliegenden Prozeßverlauf abhängen. Dabei werden die Verteilungen der Verweildauern im Zustand i (z.B. Rezidiv in Abb. 8) jeweils für die Patienten geschätzt, die entlang eines der Pfade, die zum Erreichen von i möglich sind, gekommen sind und miteinander verglichen (im Beispiel die Pfade über KR_1 und KR_2). Außerdem wird untersucht, ob die Zeit bis zum Erreichen des Zustandes i die Verweildauern im Zustand i beeinflusst. Ein pragmatischer Ansatz beinhaltet, daß das Patientengut in Abhängigkeit davon, ob die Verweildauer im Zustand $i-1$ kleiner oder größer der medianen Verweildauer ist, geteilt wird und die entsprechenden Kurvenverläufe im Zustand i miteinander verglichen werden.

Zur Prüfung, ob die Unterschiede im Zufallsbereich liegen, bieten sich der Log-Rank-Test, der Gehan-Wilcoxon oder der modifizierte Kolmogoroff-Smirnov-Test an.

Hängen die Verweildauern vom zurückliegenden Prozeßverlauf ab, so müssen u.U. einer oder mehrere neue Zustände eingeführt werden.

4.4 Präzision des Modells

Die Präzision eines Modells besagt, wie gut die Vorhersagen durch das Modell mit den wahren Ergebnissen übereinstimmen.

Zu Vorhersagen gelangt man entweder durch Berechnungen oder durch Simulationen von fiktiven Krankheitsverläufen. Wahre Ergebnisse erhält man entweder aus dem ursprünglichen Patientenkollektiv oder von neuen, unabhängigen Patientenverläufen.

Da Berechnungen sehr aufwendig werden können, ist es vielfach einfacher, solche Verläufe zu simulieren. Deshalb wird hier vorgeschlagen, zur Messung der Präzision beobachtete Patientenverläufe mit durch Simulation erzeugten fiktiven Verläufen zu vergleichen. Zieht man zum Vergleich das ursprüngliche Kollektiv heran, so ist die Übereinstimmung sicher größer als beim Vergleich mit unabhängigen Patientendaten, da die "alten" Patientenverläufe die Grundlage der Simulation darstellen. Um Aussagen über die Präzision des Modells machen zu können, soll dies jedoch genügen. Die Übereinstimmung mit neuen Patientenverläufen wird im Abschnitt 4.5 "Verallgemeinerungsfähigkeit der Modellgrößen" diskutiert.

Die Simulationen basieren bei Markoff-Prozessen auf dem Parameter der Exponentialverteilung der Verweildauern pro Zustand und bei Semi-Markoff-Prozessen entweder ebenfalls auf den Parametern der zugrundeliegenden Verteilungen. Für Semi-Markoff-Prozesse zusätzlich und für Markoff-Ketten alleine ist die Matrix der Übergangswahrscheinlichkeiten erforderlich.

Bei der Durchführung solcher "in numero Experimente" werden Patientenverläufe mit einem Zufallszahlengenerator in Abhängigkeit der Kenngrößen des Prozesses erzeugt. Daraufhin können die beobachteten Werte mit den aufgrund der Simulation erwarteten Werten verglichen werden. Für den Vergleich der Verteilung der Verweildauern bietet sich z.B. der Log-Rank-Test an. Beim Vergleich von Übergangsmatrizen werden die Übergangswahrscheinlichkeiten mit dem χ^2 -Test auf Übereinstimmung geprüft oder der Test nach Swamy (1983) angewendet.

4.5 Verallgemeinerungsfähigkeit der Modellgrößen

Selbst wenn die Modellstruktur auf die beobachteten Patientenverläufe paßt, die mathematischen Voraussetzungen des Modells erfüllt sind, und die Präzision des Modells zufriedenstellend ist, kann noch keine Aussage über die Möglichkeit der Generalisierung des Modells getroffen werden. Es stellt sich also die Frage, inwiefern Struktur und Kenngrößen des Modells auch für Patientendaten eines anderen unabhängigen Kollektivs gelten, d.h. ob sie Allgemeingültigkeit besitzen. Voraussetzung dabei ist selbstverständlich, daß es sich um ein vergleichbares Krankenkollektiv handelt. Da es nahezu keine unbehandelten Krankheitsverläufe bei bösartigen Neubildungen gibt, können die Modellparameter nur unter der entsprechenden Therapiestrategie gelten. Auch bezüglich möglicher anderer Einflußfaktoren muß darauf geachtet werden, daß sich die Kollektive nicht unterscheiden, da sonst beim Vergleich der Kenngrößen eine Abweichung nicht interpretierbar ist. Es gelten also die üblichen Forderungen nach Struktur-, Interventions- und Beobachtungsgleichheit beider Gruppen.

Allerdings ist die gestellte Forderung nach vergleichbaren Patientenkollektiven oft schwer zu erfüllen. Selten gibt es ausreichend große Datensammlungen, die vergleichbar und unabhängig sind, da der wissenschaftliche Fortschritt stetig auf Veränderungen der Intervention drängt.

Bevor die Modellparameter auf Übereinstimmung geprüft werden, ist die Vergleichbarkeit der Modellstruktur zu untersuchen. Dafür gilt das Beispiel in 4.1 analog.

Eine Gegenüberstellung der in beiden Kollektiven geschätzten Modellparameter läuft bei Markoff-Prozessen darauf hinaus, daß die Parameter der Exponentialverteilung mit Tests, wie sie z.B. bei Armitage 1959 beschrieben wurden, verglichen werden.

Für den Vergleich der Verweildauerverteilungen in Semi-Markoff-Prozessen und der Übergangsmatrizen gilt das in 4.4 Genannte. Neben der Anwendung statistischer Tests wird empfohlen, die Vertrauensintervalle der Modellgrößen zu berechnen und sie jeweils nebeneinander zu halten.

4.6 Verallgemeinerungsfähigkeit der Prognosefaktoren

Unabhängig davon, ob Prognosefaktoren mit Hilfe von stochastischen Prozessen oder mit den üblichen Methoden zur Analyse von Lebensdauerdaten evaluiert werden, ist mit Fallstricken zu rechnen. (Messerer et al. 1983).

Fraglich ist, ob tatsächlich eine Beziehung zwischen Kovariablen und Prognose besteht, oder ob der Zusammenhang eine rein rechnerische Assoziation beschreibt und evtl. eine Scheinkorrelation beinhaltet. Dies bedeutet, daß der Zusammenhang möglicherweise über eine dritte Größe erklärt werden kann.

Erst wenn diese Art von Korrelationen ausgeschlossen werden kann, ist es möglich, von potentiellen Prognosefaktoren unter den zu beschreibenden Bedingungen (Therapiestrategien etc.) zu sprechen.

Echte Prognosefaktoren liegen erst dann vor, wenn gleichermaßen in einem unabhängigen Patientenkollektiv die Faktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen werden können.

Qualitativ erfolgt der Nachweis, indem in den Untergruppenanalysen beider unabhängiger Kollektive jeweils die gleichen Kovariablen auf ihre prognostische Wertigkeit hin untersucht werden. Werden die Kovariablen beim Schätzen der Modellgrößen simultan berücksichtigt, kann z.B. mit dem Likelihood-Ratio-Test geprüft werden, ob sich ihr Einfluß quantitativ in den beiden Kollektiven unterscheidet (Elandt-Johnson and Johnson 1980, Seite 261).

5. Modell für den Krankheitsverlauf der ALL/AUL des Erwachsenen

5.1 Multizentrische Therapiestudie

Die akute Leukämie (ALL) und akute undifferenzierte Leukämie (AUL) des Erwachsenen ist eine Erkrankung mit bislang sehr ungünstiger Prognose. Die mediane Remissionsdauer wurde mit 2-25 Monaten und einer Remissionsrate zwischen 60% und 80% in der Literatur angegeben. Die Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre zu überleben, lag bisher unter 10% (Cavalli et al. 1977, Lister et al. 1978). Die Therapieergebnisse der kindlichen akuten lymphatischen Leukämie verbesserten sich durch Anwendung aggressiver Polychemotherapieschemata dramatisch mit kompletten Remissionsraten von 90% und 5-Jahres-Raten in kompletter Remission zwischen 40% und 50% im Laufe der letzten Jahrzehnte (Haghbin et al. 1980, Riehm et al. 1980).

Deshalb wurde eine multizentrische Therapiestudie geplant, in der ein bei Kindern erfolgreiches Therapieschema (Riehm et al. 1980) bei Erwachsenen modifiziert angewendet werden sollte (Hoelzer et al. 1983, 1984).

Protokoll

Fragestellungen:

- . Ist die Durchführung dieses Therapieschemas bei Erwachsenen praktikabel?
- . Kann die mediane Remissionsdauer und Überlebenszeit im Vergleich zu Studien aus der Literatur verlängert werden?
- . Gibt es Faktoren, die die Prognose des Krankheitsverlaufs beeinflussen?

Studientyp:

Multizentrische prospektive Beobachtungsstudie

Einschlußkriterien:

- . Eindeutige Diagnose der akuten lymphatischen Leukämie oder akuten undifferenzierten Leukämie, bestätigt im Knochenmarkspunktat
- . Keine Vorbehandlungen außer 14 Tage Vincristin oder Prednisolon
- . Alter zwischen 15 und 65 Jahren.

Diagnostik:

Die Aufnahme eines Patienten in die Studie erfolgt aufgrund der klinikinternen morphologischen und zytochemischen Untersuchungen der Blut- und Knochenmarksausstriche.

Folgendes Bewertungsschema liegt zugrunde:

	PAS-Reaktion	Peroxydase positiv	Esterase % Grad 3 und 4
ALL	granulär	0 - 1 %	0
AUL	0	0 - 1 %	0

Außerdem erfolgt eine zentrale morphologische und zytochemische (wie oben beschrieben), eine immunologische und zytogenetische Diagnostik.

Die morphologische und zytochemische Diagnostik dient vor allem der Überprüfung, ob der Einschluß des Patienten in die Studie berechtigt war.

Ziel der immunologischen Diagnostik ist 1. die Klassifizierung in die ALL-Subtypen und 2. die Zuordnung der sogenannten "Null"-ALL zu bisher bekannten Subtypen.

Ziel der zytogenetischen Untersuchung ist das Erkennen von Chromosomenaberrationen.

Therapie:

Die Therapie läuft in vier Abschnitten ab (Abb. 15): Patienten, die mit der Induktionstherapie in komplette Remission gekommen sind, werden nach einer Erhaltungstherapie einer Reinduktionstherapie zugeführt. Die Behandlung endet, wenn danach eine ca. 2 Jahre dauernde Erhaltungstherapie durchgeführt werden konnte. In der Induktions- und Reinduktionstherapie werden jeweils acht verschiedene Chemotherapeutika verabreicht, wobei je vier Medikamente zu einer Phase gehören. Nach dem Eintritt der kompletten Remission wird eine ZNS-Bestrahlung prophylaktisch durchgeführt.

Die verwendete intensive Chemotherapie bedeutet eine erhebliche zusätzliche Gefährdung des Patienten und verlangt deshalb die Anwendung intensiver supportiver Maßnahmen in der Prophylaxe und der Therapie eingetretener Komplikationen. Diese beinhalten im einzelnen Haut- und Schleimhautpflege, antibiotische Prophylaxe und die Substitution von Blutbestandteilen sowie Gerinnungsfaktoren.

Kontrolluntersuchungen:

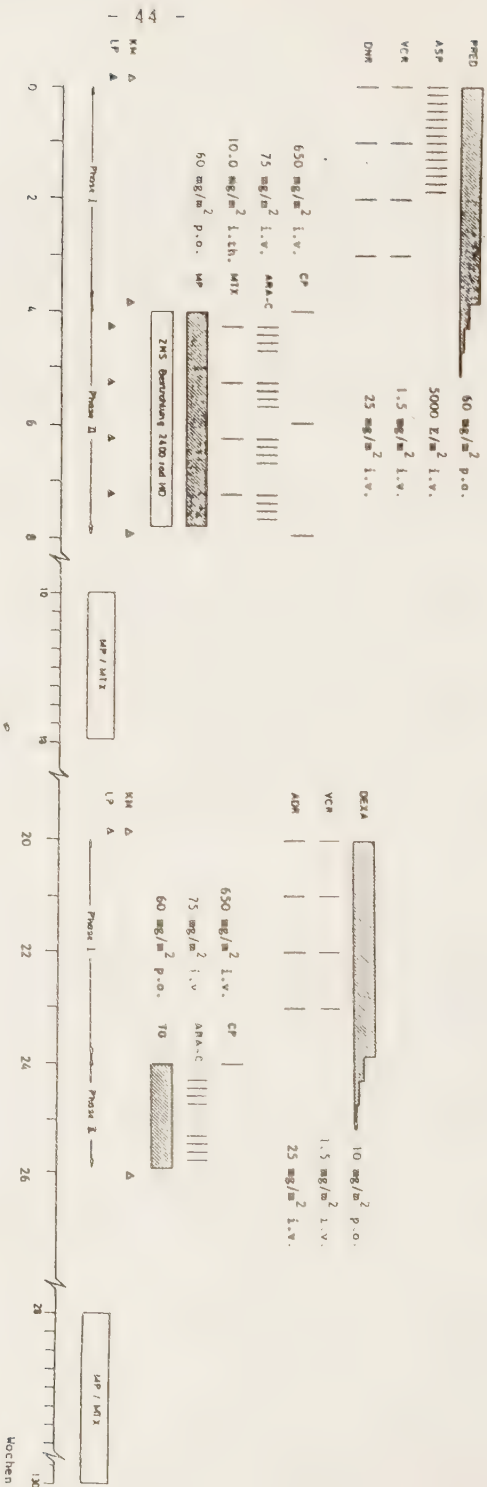
Neben klinischen und Laboruntersuchungen sind Knochenmarkskontrollen nach Phase 1 und 2 der Induktionstherapie, vor Beginn und nach Abschluß der Reinduktion sowie anschließend in vierteljährlichen Intervallen obligat.

Die Bewertungskriterien des Therapieerfolgs lauten:

Komplette	Organbefall nicht nachweisbar, peripheres Blut
Remission:	blastenfrei, Knochenmark M_0 (ohne leukämische Zellen) oder M_1 (0-5% Blasten) mit mindestens 15 % Erythro- und 25 % normaler Granulopoese

ALL/AUL DES ERWACHSENEN

Gesamttherapieplan



1. Induktionstherapie 1. - 8. Wo.
 2. Erhaltungstherapie 10. - 18. Wo.
 3. Konsolidationstherapie 20. - 26. Wo.
 4. Erhaltungstherapie, Forta. 28. - 30. Wo.
- Medikamente u. Dosierung wie 2.

Abb. 15: Therapieplan für die ALL/AUL des Erwachsenen.

Partielle Knochenmark M_2 (6-25 % Blasten) mit mindestens
Remission: 10 % Erythro- und 25 % normaler Granulopoese

Versager: eines der folgenden Kriterien ist erfüllt:
Organbefall, Blasten im peripheren Blut,
Knochenmark M_3 oder M_4 ($\geq 26\%$ Blasten),
fehlende Regeneration der normalen Hämopoese.

Fallzahlschätzung und statistische Auswertung:

Im Zeitraum von 2 Jahren sollen 100-150 Patienten rekrutiert werden, die mindestens 2 Jahre nachzubeobachtet sind. Mit dieser Patientenzahl kann eine durchschnittliche Verlängerung der Remissionsdauer von 10 auf 15 Monate und eine durchschnittliche Verlängerung der Überlebenszeit von 15 auf 23 Monate statistisch gesichert werden. Zwischenauswertungen sind kontinuierlich bezüglich der Häufigkeit von Todesfällen während der Induktionstherapie durchzuführen.

In der Gesamtauswertung sind der Therapieerfolg nach der Induktionstherapie, die Dauer der ersten Remission, die Überlebenszeit und die Häufigkeiten von Nebenwirkungen zu analysieren. Dabei sind Faktoren, die für den Krankheitsverlauf von prognostischer Bedeutung sind, zu evaluieren.

Organisation:

Studienkoordinator ist Prof. Dr. D. Hoelzer, Abteilung Innere Medizin III, Universität Ulm.

Alle Kliniken und Krankenhäuser können teilnehmen, sofern sie hinreichende Erfahrungen in der Behandlung der akuten Leukämie haben, über ausreichende Möglichkeiten der supportiven Therapie verfügen und bereit sind, die Richtlinien des Protokolls einzuhalten.

Studiendurchführung

In dem Zeitraum zwischen Protokollerstellung und Beginn der Förderung der Therapiestudie durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie wurde eine Pilotstudie durchgeführt. Vom 1. Oktober 78 bis 30. Juni 81 konnten 170 Patienten aus 25 Kliniken rekrutiert werden. 8 Patienten mußten nachträglich wegen Protokollverletzungen ausgeschlossen werden, so daß 162 Fälle in die Auswertung einbezogen werden konnten. Die Rekrutierung der Patienten für die Hauptstudie ($n=237$) lag zwischen 1. Juli 81 und 30. Juni 83.

Der Stichtag, auf den sich die Ergebnisse der beiden Studien in der vorliegenden Arbeit beziehen, ist der 30.6.83. Da von 40 Patienten der Hauptstudie zu diesem Zeitpunkt noch keine Informationen außer der Ersterhebung vorlagen, beschränkt sich die Anzahl auf 197 Fälle in der Hauptstudie.

Pilot- und Hauptstudie unterscheiden sich dadurch, daß die zentrale Diagnostik in letzterer häufiger durchgeführt wurde, und daß die Kliniker global gesehen im Umgang mit dem Protokoll erfahrener waren.

Die Ergebnisse, über die in 5.3 berichtet wird, beziehen sich auf die Daten der Pilotstudie. Für die Validierung des Modells wurden außerdem die Daten der Hauptstudie herangezogen.

5.2 Modellformulierung

Charakterisierung des Krankheitsverlaufs

Bei der akuten Leukämie handelt es sich um eine Neoplasie der blutbildenden Organe (Knochenmark, Milz, Leber, Lymphknoten). Das klinische Bild ist vergleichbar mit einer akuten Infektionskrankheit mit hohem Fieber und schweren Allgemeinsymptomen, außerdem treten häufig hämorrhagische Diathesen auf. In etwa 50 % der Fälle unseres Patientenkollektivs werden Lymphknotenbefall sowie Milzschwellung, in über 30 % Lebervergrößerung und in je 10 % Hiluslymphome und Mediastinaltumore diagnostiziert. Bei der Hälfte der Patienten ist die initiale Leukozytenzahl erhöht (Hoelzer et al. 1983).

Ziel der Therapie ist es, die leukämische Blastenpopulation im Knochenmark und in den anderen Organen zu zerstören und eine Repopularisierung des Knochenmarks mit der normalen Hämpoese zu erreichen. Damit geht auch eine Normalisierung des peripheren Blutbildes einher (Begemann 1979).

Bis heute ist fast jede Leukämie-Form eindeutig zuordenbar, was für die individuelle Behandlung wichtig ist. Die Therapieschemata sind das Resultat zellkinetischer Modellvorstellungen und Beobachtungsstudien (Fischer 1983).

Die Erkrankung nahm bis vor kurzem stets einen tödlichen Verlauf, die Krankheitsdauer schwankte zwischen Tagen und Monaten. Nach Zusammenfassung der bis 1984 publizierten Ergebnisse erreichen erwachsene Patienten zu 70-80 % eine komplette Remission, und davon wiederum bleiben 50 % ein bis zwei Jahre rezidivfrei. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 2 und 3 Jahren. 70 % der Patienten sterben im Verlauf ihrer Krankheit an Infektionen, 20 % an thrombozytopenischen Blutungen, die als Folge der Grunderkrankung

und der aggressiven Therapie mit Zytostatika auftreten. Über den Anteil der Patienten, die bisher als geheilt angesehen werden dürfen, schwanken die Angaben zwischen 10 und 20 %.

Der Verlauf der akuten Leukämie ist durch eine Folge verschiedener Krankheitsstadien beschreibbar: Progression, Therapieversagen, Partielle Remission, Komplette Remission, Rezidiv und Tod. Diese Stadien hängen voneinander ab und stehen in einer zeitlichen Beziehung zueinander, die durch eine Zufallskomponente gekennzeichnet ist. Daraus folgt: der Krankheitsverlauf läßt sich als stochastischer Prozeß modellieren. Dabei entsprechen die Zustände des Prozesses den Stadien im Krankheitsverlauf.

Definition der Zustände

In der Pilotstudie wurden folgende Zustände definiert:

Progression (P)
Partielle Remission/Therapieversager (PR)
Komplette Remission (KR)
Rezidiv (R)
Tod (T)

Die Zustände erfüllen das Kriterium der medizinischen Relevanz, da sich aus ihnen unterschiedliche Handlungsfolgen ableiten lassen:

P : Behandlungsbeginn
PR: individuelle Therapiestrategie
KR: Fortsetzung des Studienprotokolls
R : individuelle Rezidivtherapie

Sie erfüllen das Kriterium der Eindeutigkeit und der Reliabilität, siehe dazu die Definition des Therapieerfolges in 5.1. Die Zustände R und P unterscheiden sich lediglich durch die Vorbehandlung.

Die Zustände erfüllen das Kriterium der Vollständigkeit. Der Krankheitsverlauf der ALL/AUL wird durch dieses Modell entsprechend der Handlungsanweisungen an den Arzt im Studienprotokoll beschrieben. Das heißt, nach einem Rezidiv können durchaus erneute komplette Remissionen folgen, sie werden aber unter dem Ereignis Erstrezidiv subsummiert. Denn nach Auftreten eines Rezidivs erfolgt eine individuelle Therapie, die nicht mehr die Fragestellungen des Studienprotokolls betrifft.

Das einheitliche Betrachtungsniveau ist dadurch gewährleistet, daß der Therapieerfolg durch ein fest definiertes diagnostisches Instrumentarium bestimmt wird, und den Ausprägungen des Therapieerfolges die Zustände entsprechen.

Anfangszustand für alle Patienten ist die Progression, da die Aufnahme in die Studie nur nach Diagnosestellung erfolgt. Nach der ersten Therapiephase können sie entweder eine komplette oder partielle Remission bzw. keinen Therapieerfolg (Therapieversager) erreicht haben oder sie sind verstorben. Da die klinische Relevanz einer Trennung von partieller Remission und Therapieversager unbedeutend ist, wurden diese beiden Ausprägungen des Therapieerfolges zu einem Zustand partielle Remission zusammengefaßt. Für Patienten, die verzögert in komplette Remission kommen, wurde ein zweiter Zustand komplette Remission (KR_2) eingeführt, da dieses verzögerte Eintreten der kompletten Remission den weiteren Krankheitsverlauf besonders charakterisiert.

Der Zustand Rezidiv ist erreicht, wenn nach einer klinisch und diagnostisch tumorfreien Zeit Tumorzellen wieder nachgewiesen werden können.

Der Zustand Tod gilt für alle an akuter Leukämie Verstorbenen. In der ALL/AUL-Pilotstudie starb nur ein Patient an einer anderen Todesursache in kompletter Remission.

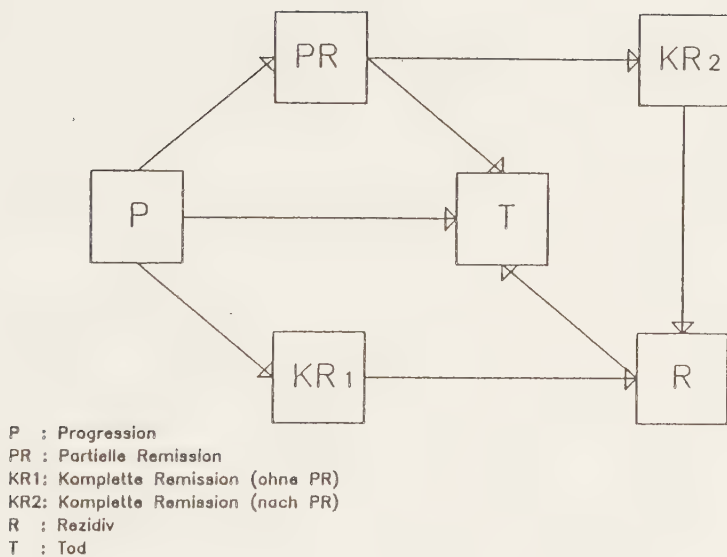


Abb.16: Modellstruktur für den Krankheitsverlauf der
"ALL/AUL des Erwachsenen"

Definition der Übergänge

Es werden die Übergänge beschrieben, die in der klinischen Praxis auftreten. Abb. 16 zeigt die Modellstruktur für Krankheitsverläufe erwachsener Patienten mit ALL/AUL in einem Erreichbarkeitsgraphen. Aus der Progression, der partiellen Remission und dem Rezidiv heraus können Patienten sterben, wohingegen es nach dem Stand der Leukämieforschung zum Zeitpunkt der Modellformulierung nicht für notwendig erachtet wurde, einen Übergang von einer kompletten Remission in den Tod zu berücksichtigen. Bei fast allen Patienten war die Todesursache leukämiebedingt.

Ein Rezidiv kann nur nach einer kompletten Remission erreicht werden, weshalb es alleine die Übergänge KR_1 und KR_2 nach R gibt.

Es ist kein Übergang zu einem im Prozeßverlauf zurückliegenden Zustand nötig, da das Wiedererreichen eines solchen Zustandes nicht vergleichbar mit einem früheren Durchgang hinsichtlich der Prognose für den Patienten ist.

Formulierung der Gesetzmäßigkeiten

Kenngrößen des Modells sind

- . die Übergangswahrscheinlichkeiten von einem in einen anderen Zustand und
- . die Verweildauern in einem Zustand.

Zur Erforschung der den Krankheitsverläufen zugrundeliegenden Gesetzmäßigkeiten sind die in 3.5 angeschnittenen Fragen zu beantworten.

1. Ist der Krankheitsverlauf vom zurückliegenden Verlauf abhängig?

In einem früheren Stadium der Modellentwicklung wurde nicht zwischen KR_1 und KR_2 unterschieden, bis bei der Überprüfung der Modellvoraussetzungen festgestellt wurde, daß die Rezidivwahrscheinlichkeit davon abhängt, ob der Patient direkt aus der Progression die komplette Remission erreicht oder verzögert über die partielle Remission anspricht. Um diese Abhängigkeiten auszuschließen, wurden zwei Zustände komplette Remission eingeführt.

Gibt es Kenntnisse über den Verteilungstyp der Verweildauern?

Es gibt keine Annahmen über einen bestimmten Verteilungstyp. Jedoch kann folgendes beobachtet werden: Die Wahrscheinlichkeit einen Zustand zu verlassen ist abhängig von der Zeit; z.B. hängt die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden davon ab, wie lange sich der Patient bereits in kompletter Remission befindet.

2. Gibt es Kovariablen, die den Krankheitsverlauf der ALL/AUL des Erwachsenen beeinflussen?

In der Literatur werden die folgenden Merkmale hinsichtlich eines möglichen prognostischen Einflusses auf den Krankheitsverlauf genannt (Baccarani et al 1982, Brandman et al. 1979, Brun et al. 1980, Greaves et al. 1981, Henderson et al. 1979, Keating et al. 1982, Smith et al. 1983):

Alter
Geschlecht
Morphologische Diagnose
Immunologische Diagnose
Terminale Transferase
Philadelphia-Chromosom
Initiale Leukozytenzahl
Mediastinaltumor

Lymphknotenbefall

Hepatomegalie

Splenomegalie

Hepatosplenomegalie

ZNS-Befall

Zeitdauer bis zum Erreichen der kompletten Remission.

Es erscheint nicht sinnvoll, alle Faktoren im Modell gleichzeitig berücksichtigen zu wollen, da die Präzision der Schätzwerte mit der Anzahl von Kovariablen abnimmt.

Es wird daher vorgeschlagen, die potentiellen Prognosefaktoren nach den folgenden Kriterien in eine Rangordnung zu bringen, um die Anzahl sinnvoll zu reduzieren:

- . Konsistenz in der Literatur,
- . Validität,
- . Inzidenz und
- . Reliabilität der Variablen.

Alter (A), initiale Leukozytenzahl (L) und Hepatosplenomegalie (H) erfüllen die genannten Kriterien.

Aus folgenden Gründen werden die übrigen Merkmale nicht einbezogen:

- . Philadelphia-Chromosom
(in der Studie nicht untersucht)
- . Immunologische Diagnose (52%)
Terminale Transferase (83%)
(bei einem hohen Prozentsatz der Patienten nicht erhoben)
- . Zeitdauer bis zum Erreichen der kompletten Remission
(bereits im Modell berücksichtigt)
- . Geschlecht
- . Morphologische Diagnose
Mediastinaltumor
Lymphknotenbefall

Hepatomegalie

Splenomegalie

ZNS-Befall

(nach Zwischenauswertungen vermutlich keine prognostische Bedeutung)

Mathematische Formulierung des Modells

Die Folge der Zustände bildet aufgrund der Annahmen bezüglich der Gesetzmäßigkeiten eine Markoff-Kette. Nach klinischer Erfahrung und früher durchgeführten Zwischenauswertungen hängt die Zeit, vom Zustand Z_{n-1} nach Z_n zu gelangen, davon ab, wie lange sich der Patient bereits in Z_{n-1} aufhält. Deshalb wäre es nicht gerechtfertigt, den Verweildauern T_n eine Exponentialverteilung zugrundezulegen. Also wurde die Anwendung eines Markoff-Prozesses verworfen und ein Semi-Markoff-Prozeß zugrundegelegt.

Die drei oben ausgewählten Kovariablen geben jeweils dichotome Merkmale an. Alter wurde bei 35 Jahren dichotomisiert, da zum einen ursprünglich eine Beschränkung der Studie auf adolescente Erwachsene dieser Altersgruppe geplant war, zum andern in der Literatur diese Grenze bereits mehrfach genannt wurde. Warum die initiale Leukozytenzahl bei $30.000/\text{mm}^3$ klassifiziert wurde, hat ebenfalls historische Gründe. Außerdem zeigte sich in unabhängigen Analysen, daß diese Grenze bezüglich der üblichen Zielkriterien (Remissionsdauer, Überlebenszeit) von prognostischer Bedeutung ist. Hepatosplenomegalie hatte a priori nur die Ausprägungen "vorhanden" und "nicht vorhanden".

Zuerst soll für jede Ausprägung des Kovariablenvektors ein separates Modell gebildet werden, anschließend der Kovariablenvektor simultan in den Übergangswahrscheinlichkeiten und den Verteilungen der Verweildauern berücksichtigt werden.

Beispielhaft wird die Modellformulierung des simultanen Ansatzes für den Übergang $P \longrightarrow KR_1$ dargestellt:

Übergangswahrscheinlichkeit $P \longrightarrow KR_1$

$$P(P \longrightarrow KR_1 | A, H, L) = \\ = (1 + \exp(A \cdot \gamma_{A,P \longrightarrow KR_1} + H \cdot \gamma_{H,P \longrightarrow KR_1} + L \cdot \gamma_{L,P \longrightarrow KR_1}))^{-1}$$

Verweildauer in P

$$Q_{P \longrightarrow KR_1}(t; A, H, L) = 1 - \exp\left(- \int_0^t \lambda_{KR_1 | P}(u; A, H, L) du\right)$$

$$\lambda_{KR_1 \longrightarrow P}(u; A, H, L) = \\ = \lambda_{O, P \longrightarrow KR_1}(u) \exp(A \cdot \beta_{A, P \longrightarrow KR_1} + H \cdot \beta_{H, P \longrightarrow KR_1} + L \cdot \beta_{L, P \longrightarrow KR_1})$$

H = Hepatosplenomegalie

L = Leukozytenzahl bei Diagnosestellung

A = Alter bei Diagnosestellung

5.3 Berechnung und Validierung des Modells

Im folgenden werden die Modellgrößen berechnet und es wird untersucht, welche Gültigkeit das in 5.2 formulierte Modell für die Krankheitsverläufe der ALL/AUL besitzt. Angestrebt wird eine allgemeingültige Aussage bzgl. der Prognose über Patienten dieser Diagnose, die mit dem oben beschriebenen Therapieschema behandelt werden.

Validieren der Modellstruktur

Ursprünglich war vorgesehen, zwischen den Zuständen Partielle Remission und Therapieversager bei der ersten Therapieerfolgsbeurteilung zu unterscheiden. Im Laufe der durchgeführten Zwischenauswertungen stellte sich jedoch heraus, daß eine Differenzierung zwischen diesen Zuständen für den weiteren Krankheitsverlauf keine Relevanz zeigt. Der Entwurf der Modellstruktur bezüglich der übrigen Zustände und Übergänge wurde durch die Anwendung auf die beobachteten Patientenverläufe bestätigt.

Berechnen der Modellgrößen

Die Matrix der Übergangswahrscheinlichkeiten und die Verteilungen der Verweildauern werden gemäß 4.2 geschätzt. Da ein Teil der Krankheitsverläufe zensiert ist (d.h. im vorliegenden Modell, daß der Zustand Tod noch nicht erreicht ist), wird das Modell durch den Zustand "Zensierte Beobachtungen" ergänzt (nicht abgebildet). Damit werden alle Patienten bis zu ihrem individuellen Beobachtungsende in der Schätzung der Modellgrößen berücksichtigt.

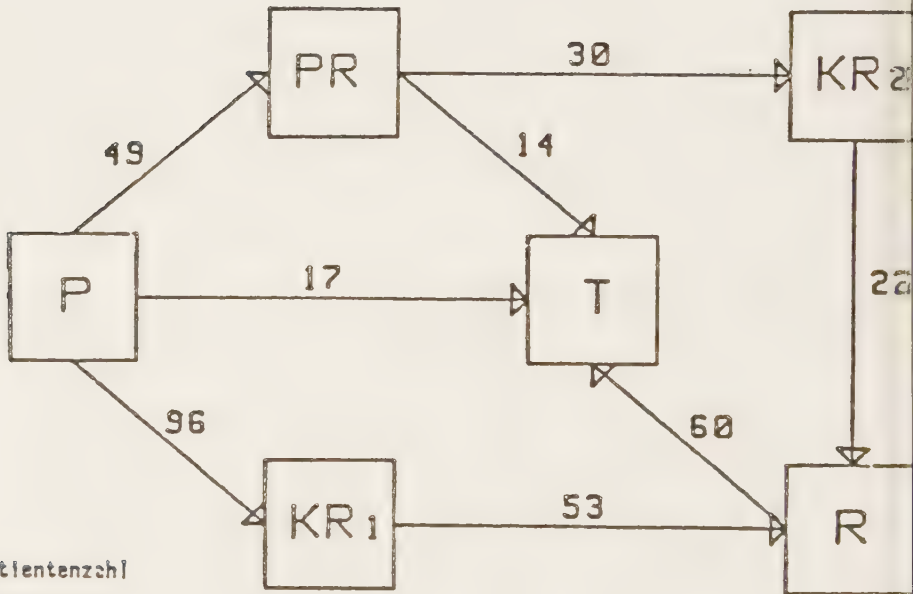
Ergebnisse

- Ohne Berücksichtigung von Kovariablen -

Im Übergangsgraphen der Abb. 17 sind die Kanten mit der Anzahl der Patienten der Pilotstudie, die den jeweiligen Übergang realisieren, beschriftet. Auf den Daten dieser Patienten

Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen

PILOTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)



† : Patientenzahl

P : Progression

PR : Partielle Remission

KR1 : Komplette Remission (ohne PR)

KR2 : Komplette Remission (nach PR)

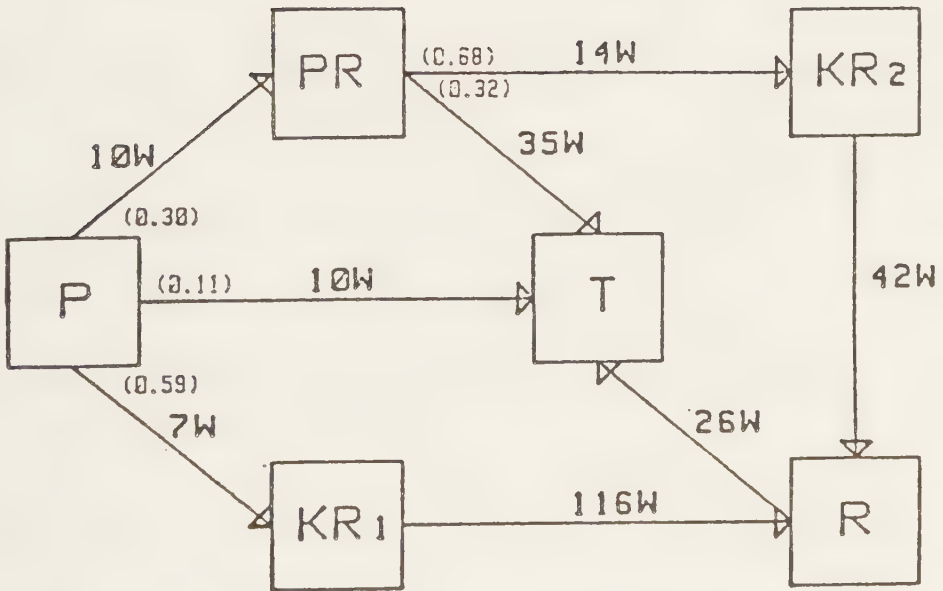
R : Rezidiv

T : Tod

Abb.17: Übergangsgraph für das Modell der ALL/AUL des Erwachsenen

Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen

PILOTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)



P : Progression
 R : Partielle Remission
 R1 : Komplette Remission (ohne PR)
 R2 : Komplette Remission (nach PR)

(Übergangswahrscheinlichkeit)
 ‡ mediane Verweildauer in Wochen
 R : Rezidiv
 T : Tod

bb.18: Übergangsgraph für das Modell der ALL/AUL des Erwachsenen

(siehe auch die Originaldaten der "ALL/AUL der Erwachsenen" in der Anlage) basieren die Berechnungen der Modellgrößen.

Zusammengefaßt sind die Kenngrößen des Semi-Markoff-Modells in Abb. 18 dargestellt.

Abb. 19 enthält die Verteilungen der Verweildauern in den Zuständen P, PR, KR₁, KR₂ und R und Abb. 20 die Übergangswahrscheinlichkeiten mit Standardabweichungen.

Eine weitere Betrachtungsweise des Modells erlauben verschiedene Darstellungsformen wie sie bereits unter 3.6 erwähnt wurden:

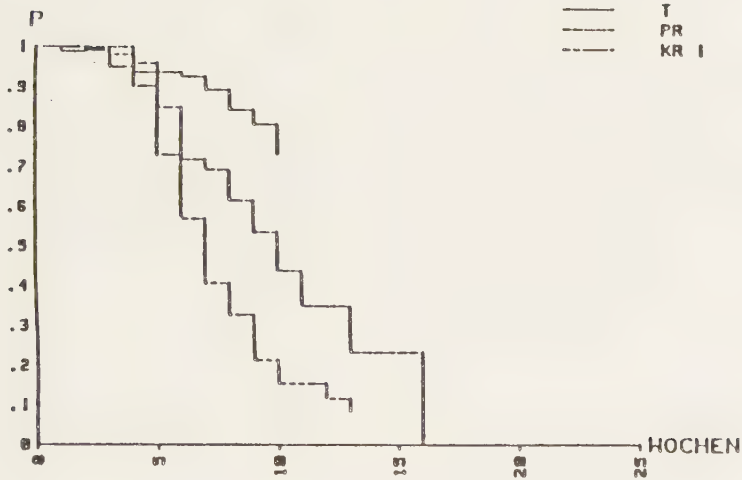
- a) Alle Patientenwege, die aufgrund des Modells möglich sind, sind Abb. 21 zu entnehmen. Der Graphik wurden die geschätzten medianen Verweildauern pro Zustand zugrundegelegt.
- b) Wird die Zeit zu verschiedenen Augenblicken angehalten, kann die aus dem Modell resultierende Verteilung der Patienten auf die Zustände betrachtet werden. Abb. 13 zeigt die Verteilung 10, 20, 30 und 60 Wochen nach Studienbeginn.
- c) Werden einzelne Zustände über die Zeit betrachtet, so kann man den Patientenfluß im Modell verfolgen (Abb. 14).

- Mit Berücksichtigung der Kovariablen -

Die Merkmalsausprägungen verteilen sich auf die 162 Patienten der Pilotstudie wie folgt:

Alter	≤35 Jahre	n = 121
	>35 Jahre	n = 41
Hepatosplenomegalie	nein	n = 105
	ja	n = 57
Leukozyten	≤30.000/mm ³	n = 108
	>30.000/mm ³	n = 54

VERTEILUNG DER VERWEILDAUERN IN PROGRESSION PILOTSTUDIE



VERTEILUNG DER VERWEILDAUERN IN PART.REM. PILOTSTUDIE

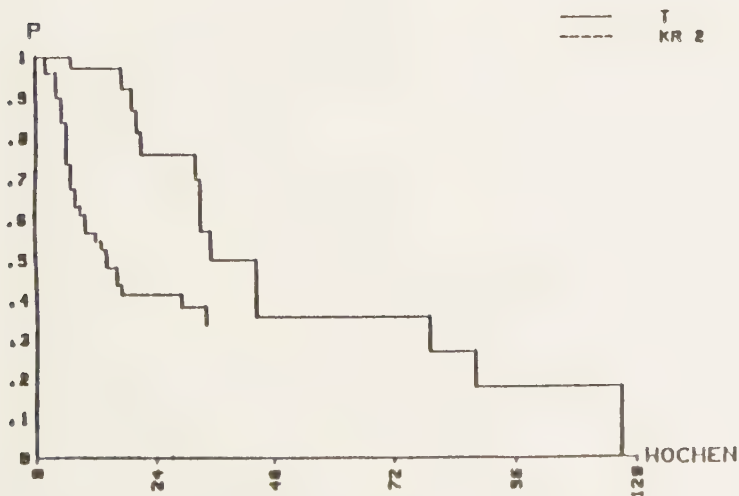
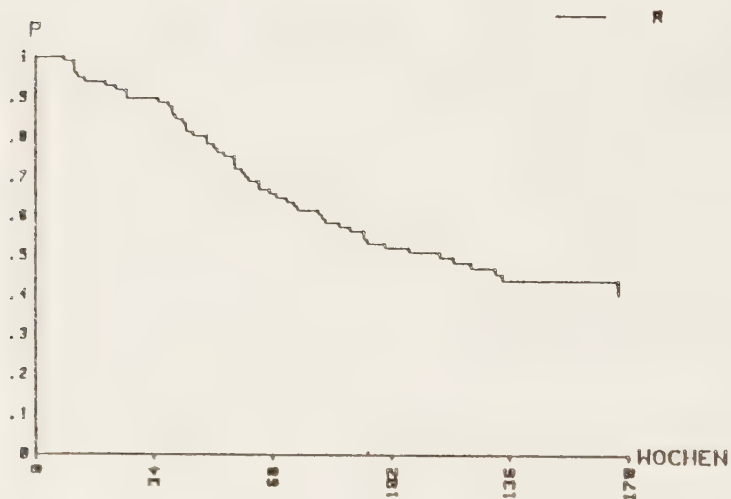


Abb. 19: Verweildauer im Modell

VERTEILUNG DER VERWEILDAUERN IN KOMPL.REM.1
PILOTSTUDIE



VERTEILUNG DER VERWEILDAUERN IN KOMPL.REM.2
PILOTSTUDIE

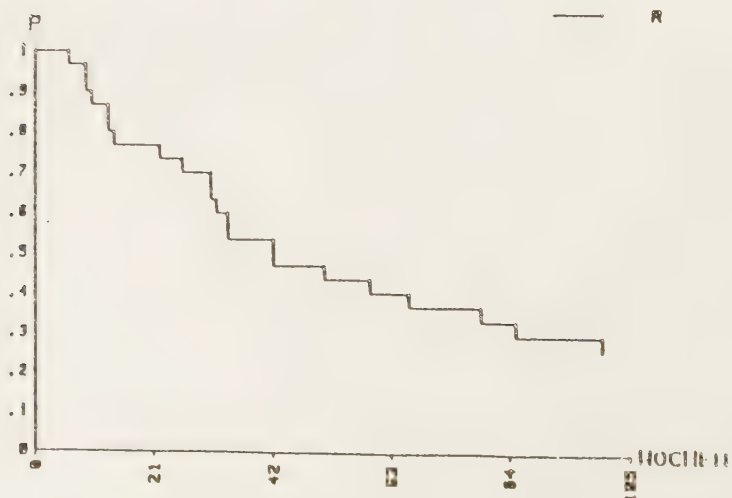


Abb. 19: Fortsetzung

VERTEILUNG DER VERWEILDAUERN IM REZIDIV PILOTSTUDIE

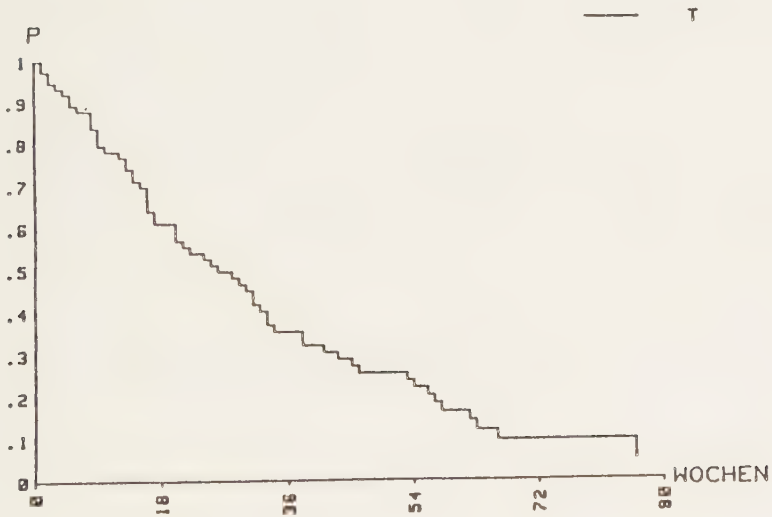


Abb. 19: Fortsetzung

Pilotstudie

	PR	KR ₁	KR ₂	R	T
P	0.302 0.035	0.593 0.038	-	-	0.105 0.023
PR	-	-	0.682 0.077	-	0.318 0.083
KR ₁	-	-	-	1	0
KR ₂	-	-	-	1	0
R	-	-	-		1

Abb. 20: Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell. (Standardabweichung)

Mögliche Patientenwege

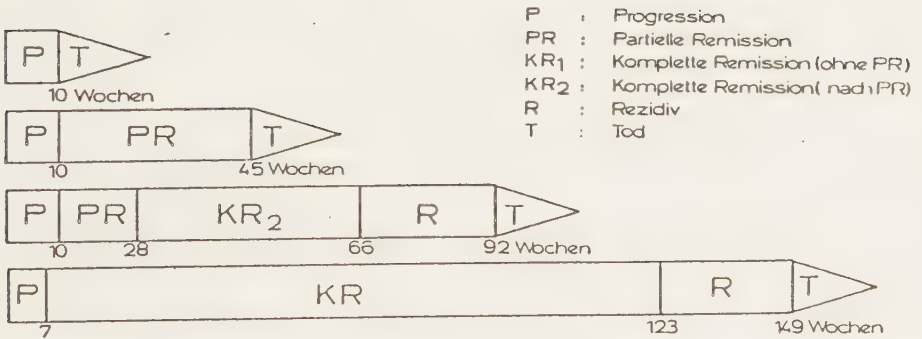


Abb. 21: Mögliche Patientenwege. Zur Illustration werden die medianen Verweildauern pro Zustand zugrundegelegt.

Im ersten Ansatz sollte für jede der 2x2x2 Ausprägungen des Kovariablenvektors ein eigenes Modell formuliert und dessen Kenngrößen geschätzt werden.

Da die einzelnen Zellen der Kontingenztafel schwach besetzt waren, wurde jede Kovariable separat betrachtet (Tab. 2).

Als Beispiel werden die Ergebnisse an einer Variablen gezeigt.

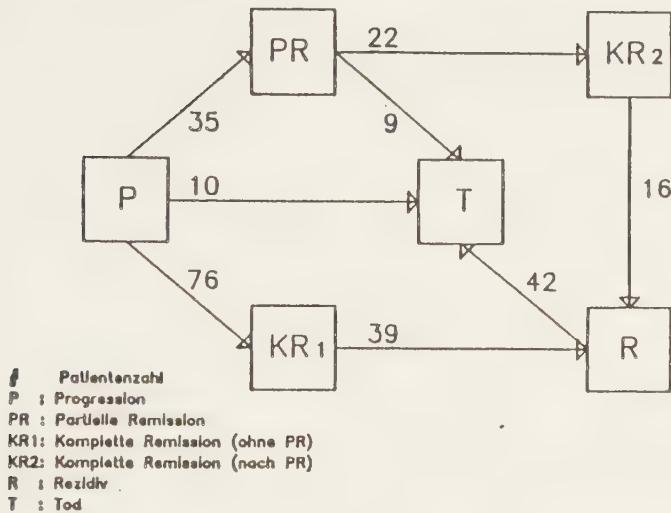
Tab. 2: Dreidimensionale Kontingenztafel für Alter, Leukozyten und Hepatosplenomegalie

Hepato- splenomegalie	Leukozyten	Alter		
		≤ 35	> 35	
ja	≤ 30.000	58	19	77
	> 30.000	19	9	28
	Σ	77	28	105
nein	≤ 30.000	24	7	31
	> 30.000	20	6	26
	Σ	44	13	57
Σ		121	41	162

Alter ist aus klinischer Sicht das wesentlichste Patientenmerkmal. Es stellt sich immer wieder die Frage nach einem unterschiedlichen Therapieerfolg und Krankheitsverlauf bei jüngeren und älteren Patienten. Da die Kovariablen nicht korrelieren, kann der Einfluß des Alters auf den Krankheitsverlauf univariat betrachtet werden. (Abb. 22 zeigt die Ergebnisse in komprimierter Form und explizit in den Abb. 23 - 25).

Die geschätzten Übergangswahrscheinlichkeiten unterscheiden sich besonders beim Übergang von der Progression in den Tod mit 0.08 ± 0.03 bei den jüngeren Patienten und bei älteren mit 0.18 ± 0.06 (Abb. 25).

Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen Alter ≤ 35 PILOTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)



Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen Alter ≤ 35 PILOTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)

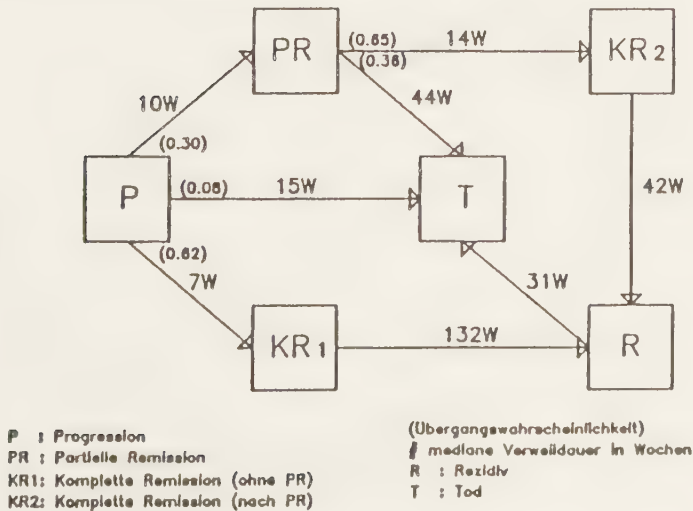
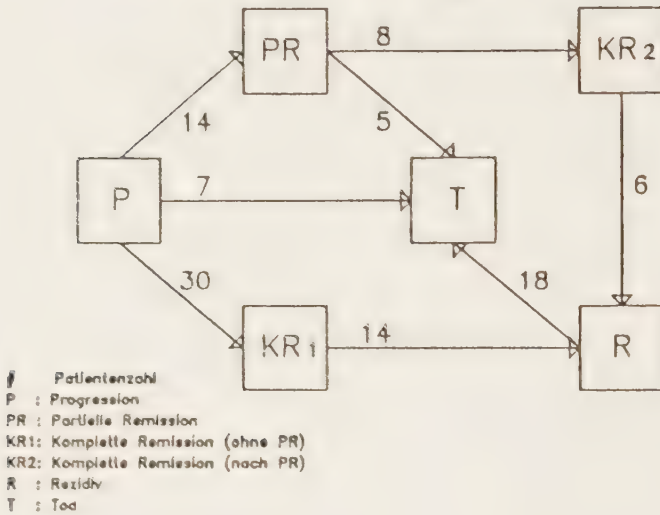


Abb. 22: Übergangsgraphen von Modellen für Patienten jünger und älter als 35 Jahre (Pilotstudie)

Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen
Alter > 35 PILOTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)



Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen
Alter > 35 PILOTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)

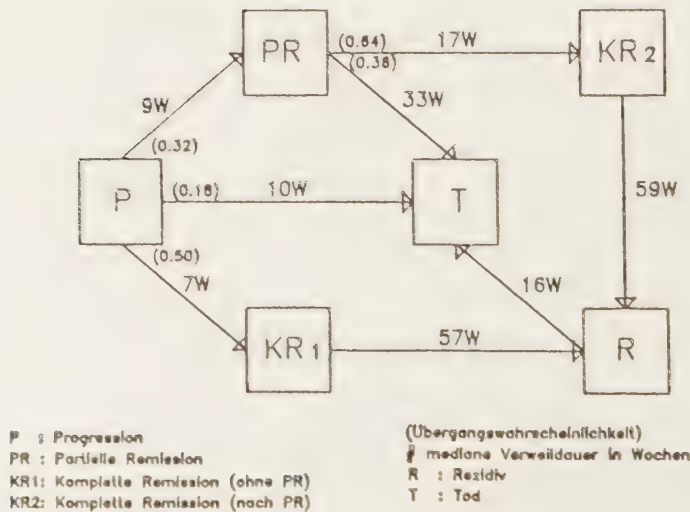
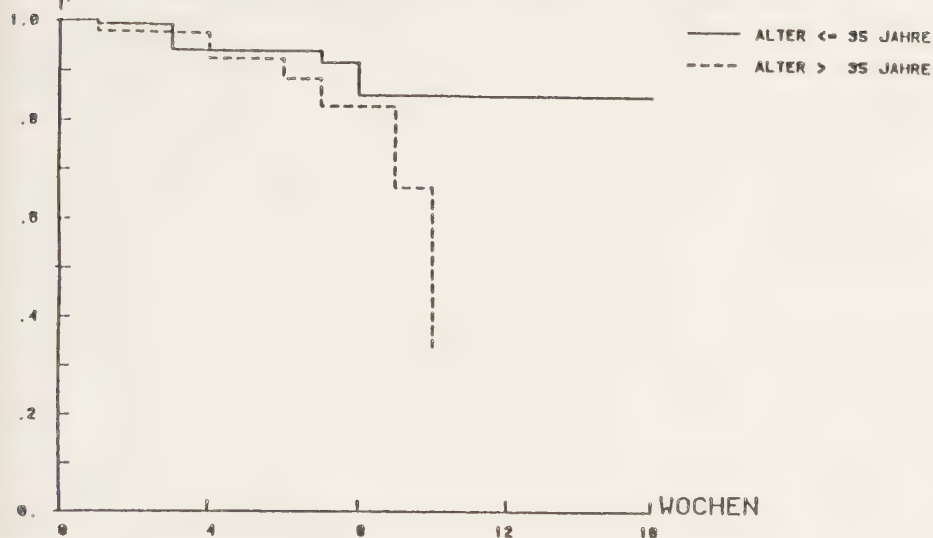


Abb. 22: Fortsetzung

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER PILOTSTUDIE

PROGRESSION - TOD



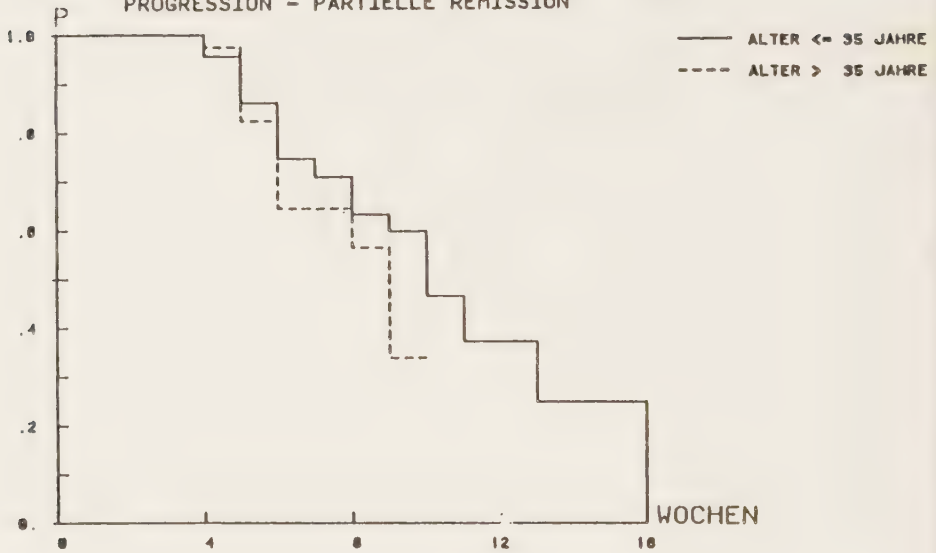
VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER PILOTSTUDIE

PROGRESSION - KOMPLETTE REMISSION I



Abb. 23: Vergleich der Verteilungen der Verweildauern in den Zuständen für Patienten ≤ 35 und >35 Jahre (Pilotstudie)

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER PILOTSTUDIE PROGRESSION - PARTIELLE REMISSION



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER PILOTSTUDIE PART. REMISSION - KOMPL. REMISSION 2

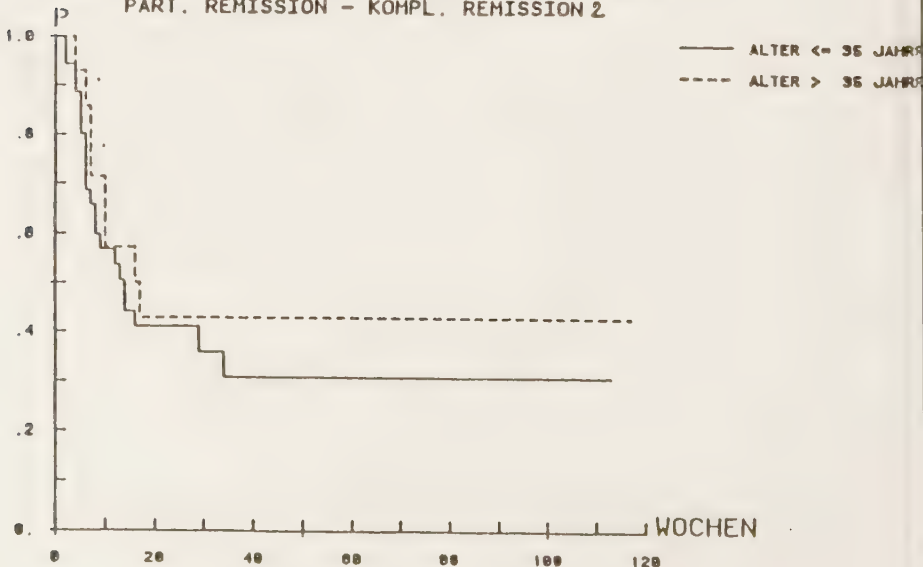
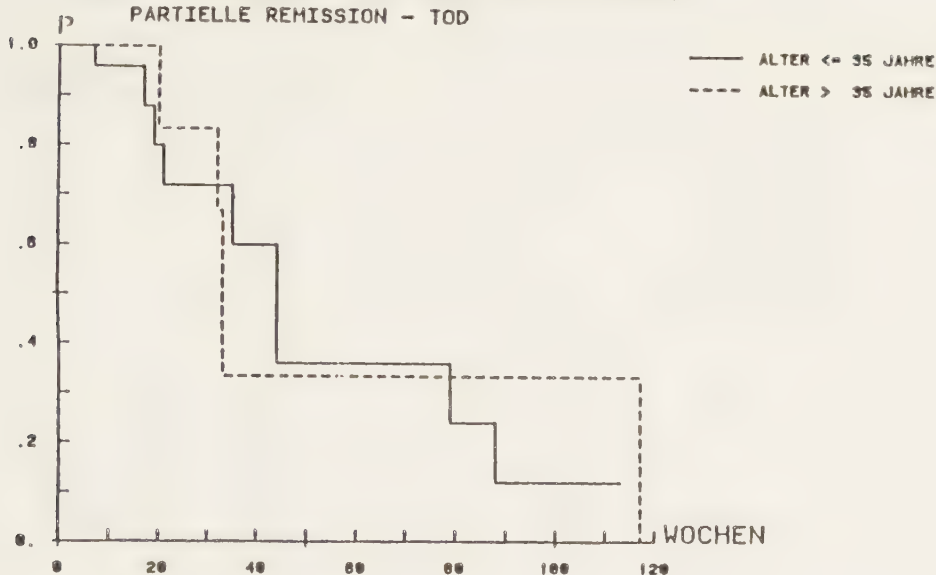


Abb. 23: Fortsetzung

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER PILOTSTUDIE PARTIELLE REMISSION - TOD



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER PILOTSTUDIE KOMPL. REMISSION (OHNE PR) - REZIDIV

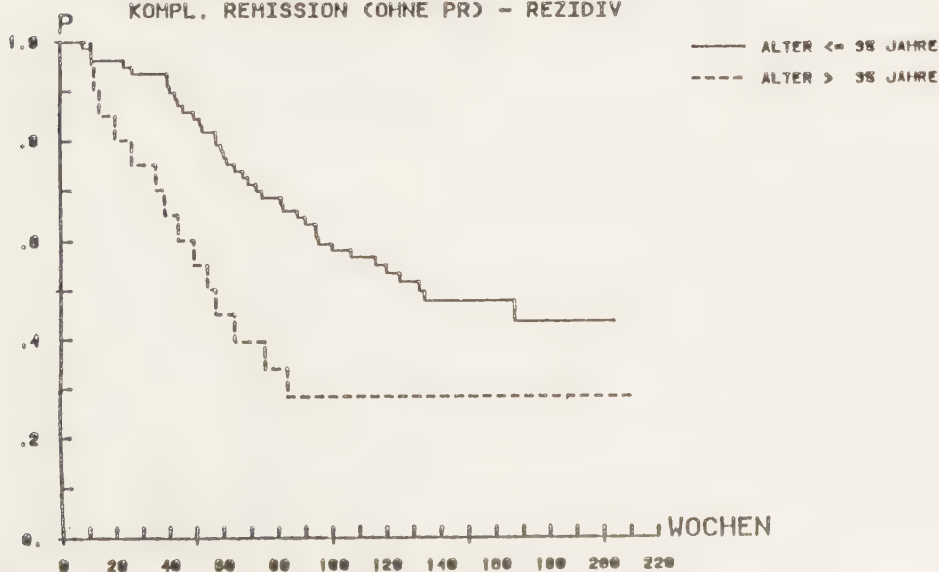
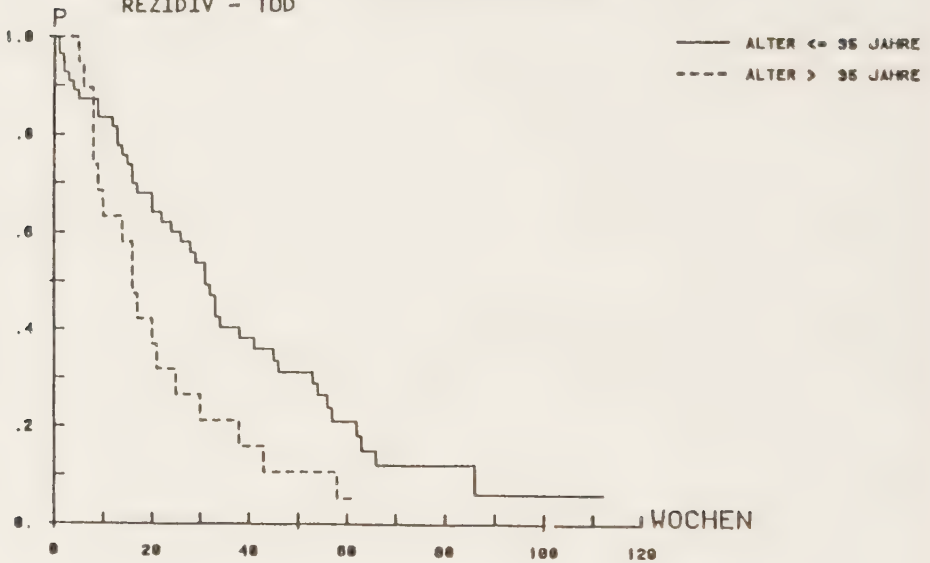


Abb. 23: Fortsetzung

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER PILOTSTUDIE REZIDIV - TOD



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER PILOTSTUDIE KOMPL. REHISSION (NACH PR) - REZIDIV

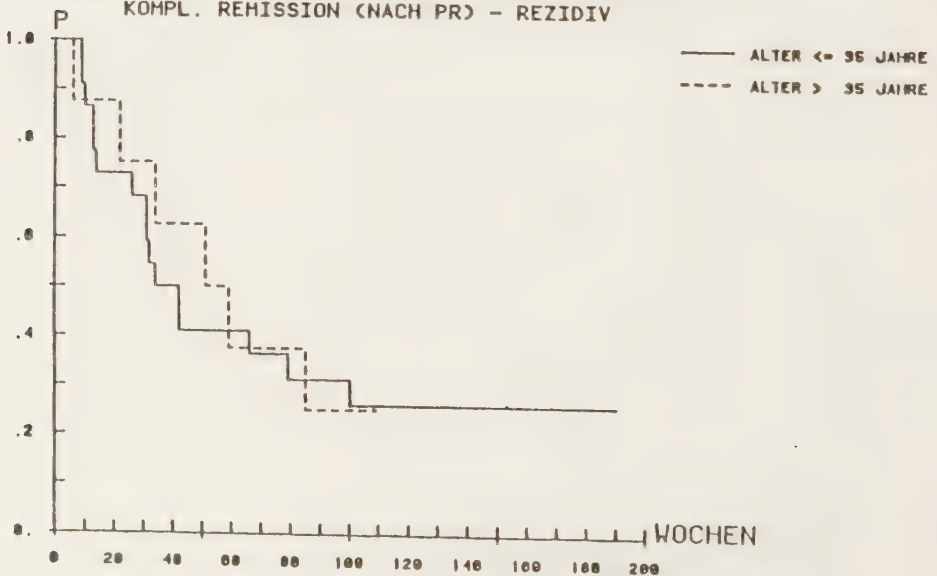
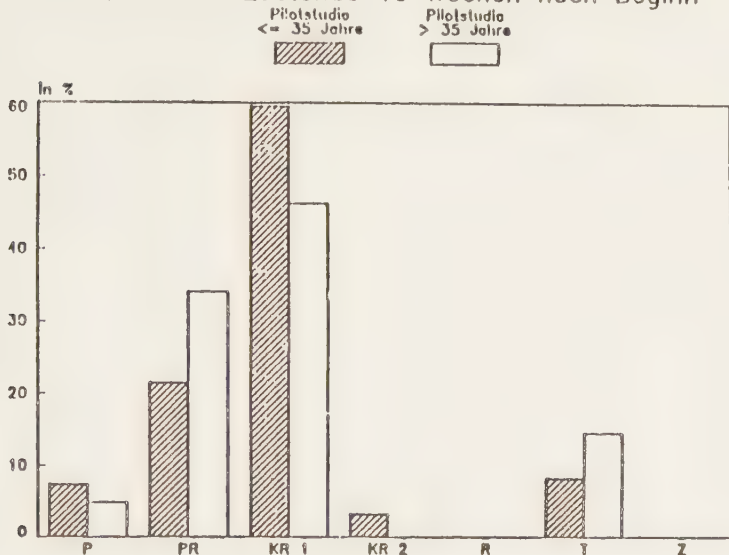


Abb. 23: Fortsetzung

Verteilung der Patienten mit ≤ 35 und > 35 Jahren auf die Zustände 10 Wochen nach Beginn



Verteilung der Patienten mit ≤ 35 und > 35 Jahren auf die Zustände 20 Wochen nach Beginn

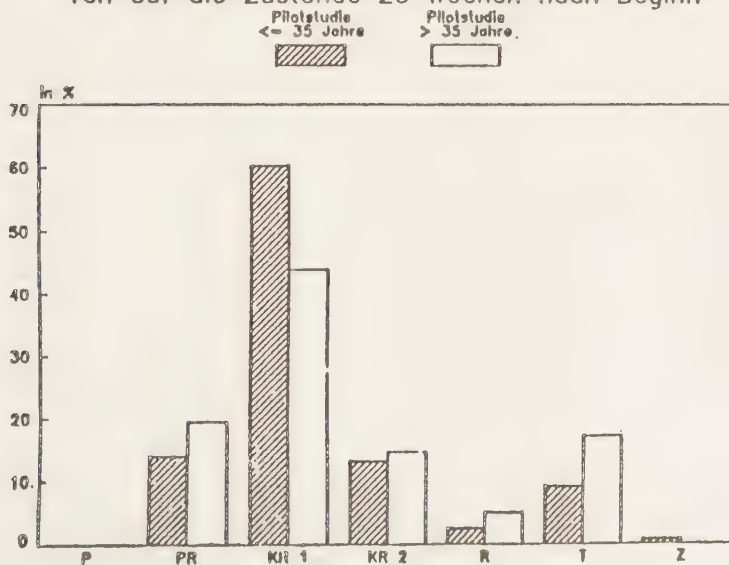
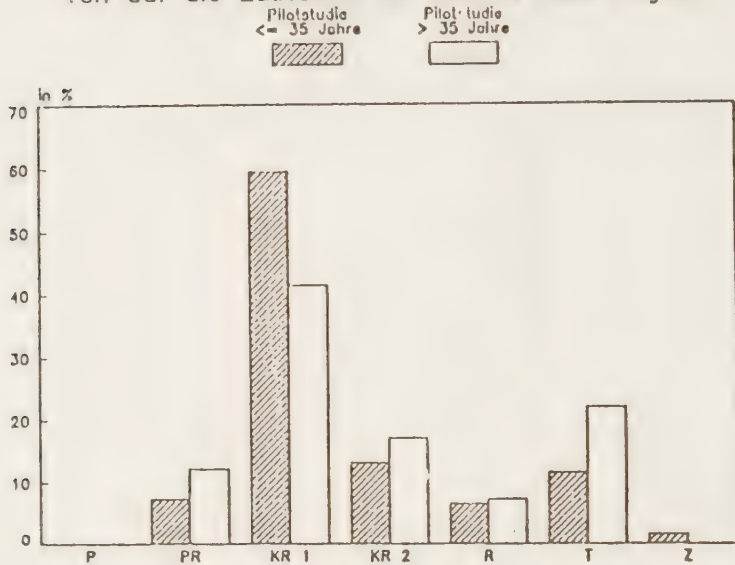


Abb. 24: Verteilung der Patienten mit ≤ 35 und > 35 Jahren auf die Zustände

Verteilung der Patienten mit ≤ 35 und > 35 Jahren auf die Zustände 30 Wochen nach Beginn



Verteilung der Patienten mit ≤ 35 und > 35 Jahren auf die Zustände 60 Wochen nach Beginn

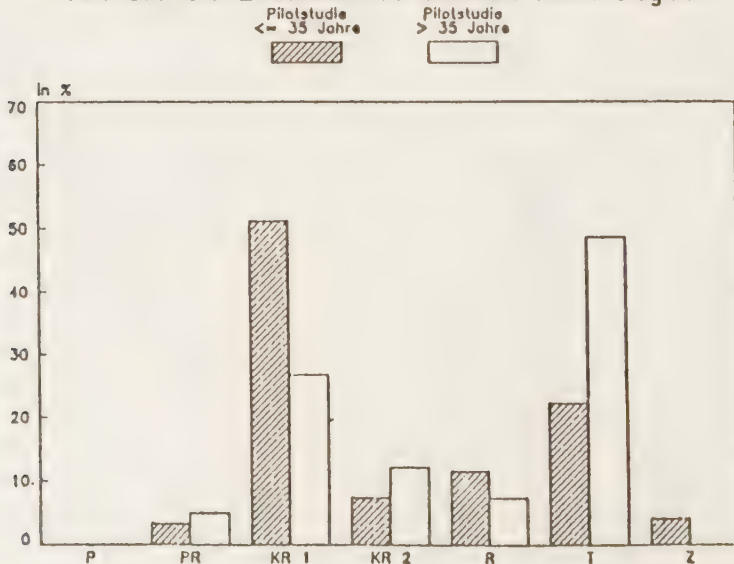


Abb. 24: Fortsetzung

	Alter ≤ 35					Alter > 35				
	PR	KR ₁	KR ₂	R	T	PR	KR ₁	KR ₂	R	T
P	0.30 0.04	0.62 0.05	0	0	0.08 0.03	0.33 0.07	0.50 0.08	0	0	0.18 0.06
PR	-	0	0.65 0.08	0	0.35 0.08	-	0 0.14	0.64	0	0.36 0.06
KR ₁	-	-	0	1	0	-	-	0	1	0
KR ₂	-	-	-	1	0	-	-	0	1	0
R	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1

Abb. 25: Übergangswahrscheinlichkeiten in den Modellen
Alter ≤ 35 , Alter > 35 (Pilotstudie)
(Standardabweichung)

Jüngere erreichen KR₁ mit höherer Wahrscheinlichkeit als Ältere, wohingegen nach dem Erreichen des Zustandes PR die Übergangswahrscheinlichkeiten in KR₂ und in Tod vergleichbar sind. Die Verweildauern in KR₁ sind länger bei den jüngeren als bei den älteren Patienten (Abb. 23), während die Verweildauern in KR₂ keine Altersunterschiede aufweisen. Daraus wird geschlossen, daß für jüngere Patienten in der Progression die Prognose günstiger ist hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit in KR₁ zu kommen, die Remissionsdauer länger und die Wahrscheinlichkeit, während der Induktionstherapie zu sterben, geringer ist. Sind Patienten im Zustand PR, so scheint das Alter bezüglich der Verweilzeit in KR₂ keine Rolle mehr zu spielen. Das höhere Alter hat allerdings nach Eintritt eines Rezidivs wieder einen ungünstigeren Einfluß auf die Zeit bis zum Tod.

Die andere Vorgehensweise ist, die Kovariablen simultan hinsichtlich ihres Einflusses auf die Kenngrößen des Modells zu untersuchen:

Mit Hilfe der logistischen Regression wurde der simultane Einfluß der Kovariablen auf die Übergangswahrscheinlichkeiten von P nach T, PR und KR₁ sowie von PR nach T und KR₂ untersucht. Die Kovariablen gingen in folgender Verschlüsselung klassifiziert in die Regressionsrechnung ein:

Alter:	0, falls ≤ 35 Jahre 1, falls > 35 Jahre
Hepatosplenomegalie (HSM):	0, falls nein 1, falls ja
Leukozyten	0, falls $\leq 30.000/\text{mm}^3$ 1, falls $> 30.000/\text{mm}^3$

Die Ergebnisse sind Tab. 3 zu entnehmen.

Tab. 3: Anwendung der logistischen Regression auf die Daten der Pilotstudie

Übergang	Kovariable	Koeffizient	Standard- abweichg.	Quotient
P $\rightarrow$ KR ₁	Alter	-0.6804	0.5995	-1.1350
	HSM	0.2870	0.1853	-1.5490
	Leukozyten	-0.4799	0.5927	-0.8097
	Konstante	-1.2910	1.7540	-0.7363
P $\rightarrow$ PR	Alter	-1.0660	0.5634	-1.8920
	HSM	0.1125	0.1736	-0.6482
	Leukozyten	-0.9291	0.5590	-1.6620
	Konstante	1.3500	1.6179	-0.8344
P $\rightarrow$ KR ₂	Alter	-0.7316	0.9278	-0.7885
	HSM	-0.0277	0.2170	-0.1275
	Leukozyten	-0.7480	0.9085	-0.8233
	Konstante	1.5120	2.1130	0.7155

Die Analyse zeigt, daß jüngere Patienten in Progression eine günstigere Prognose für eine partielle oder komplette Remission haben als ältere. Das gleiche gilt für Patienten mit niedrigen Leukozytenzahlen. Dagegen scheint eine Hepatosplenomegalie die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, eine komplette Remission zu erreichen. Die Eingangsmerkmale sind im Zustand PR für den weiteren Krankheitsverlauf von geringer Bedeutung.

Zur Analyse des simultanen Einflusses von Kovariablen auf die Verweildauern wurde das Cox'sche Regressionsmodell herangezogen. Die Ergebnisse sind Tab. 4 zu entnehmen. Pro Übergang werden das Gewicht, die Standardabweichung und der Quotient der beiden Größen jeder Variablen angegeben. Dieser Quotient ist asymptotisch normalverteilt.

Tab. 4: Anwendung des Cox'schen Regressionsmodells auf die Daten der Pilotstudie.

Übergang	Kovariable	Koeffizient β	Standard- abweichg.	Quotient
$P \rightarrow KR_1$	Alter	-0.1464	0.2547	-0.574
	HSM	0.1468	0.2326	-0.631
	Leukozyten	-0.3882	0.2374	-1.635
$P \rightarrow PR$	Alter	0.2613	0.3234	0.808
	HSM	0.3274	0.3052	1.072
	Leukozyten	0.2869	0.3067	0.935
$P \rightarrow T$	Alter	0.8945	0.5000	1.789
	HSM	0.7206	0.5009	1.438
	Leukozyten	-0.9503	0.9503	-1.578
$PR \rightarrow KR_2$	Alter	-0.3321	0.4184	-0.793
	HSM	-0.3935	0.3944	-0.997
	Leukozyten	-0.0598	0.3791	-0.157
$PR \rightarrow T$	Alter	0.0029	0.6390	0.004
	HSM	0.6596	0.6188	1.066
	Leukozyten	-0.0604	0.6396	-0.094
$KR_1 \rightarrow R$	Alter	0.8781	0.3186	2.756
	HSM	0.5212	0.2994	1.740
	Leukozyten	0.4204	0.2910	1.405
$KR_2 \rightarrow R$	Alter	-0.0319	0.4867	-0.065
	HSM	-0.3326	0.4711	-0.706
	Leukozyten	0.1544	0.4322	0.357
$R \rightarrow T$	Alter	0.6048	0.2888	2.094
	HSM	0.0319	0.2746	0.116
	Leukozyten	0.0600	0.2677	0.224

Es fällt auf, daß ältere Patienten in Progression sowie im Zustand Rezidiv rascher sterben als jüngere.

Ebenso tritt bei ihnen ein Rezidiv nach kürzerer Remissionszeit in KR_1 auf als in der jüngeren Population.

Die Verweildauern in PR bis zum Tod und in KR_2 bis zum Rezidiv scheinen nicht mit dem Alter korreliert zu sein.

Die Verweildauern im Zustand PR bis zum Erreichen von KR_2 sind geringfügig länger für Patienten über 35 Jahren.

Der ungünstige Einfluß einer Hepatosplenomegalie auf die Verweildauer in KR_1 läßt sich ebenso nachweisen wie für den zeitlichen Verlauf bis zum Tod in Progression und geringfügig auch für die Zeit bis zum Tod aus PR.

Die Verweildauer bis zum Erreichen einer PR ist etwas kürzer für Patienten mit Hepatosplenomegalie, während die Zeit bis zum Eintritt der KR_2 für Fälle ohne diesen Befund etwas verlängert ist.

Die Verweildauer im Rezidiv ist unbeeinflusst vom klinischen Befund.

Patienten mit einer initialen Leukozytenzahl über $30.000/\text{mm}^3$ haben eine längere Verweildauer in P bis zum Tod als die Restgruppe, sie erreichen dagegen die KR_1 verzögert. Für die Zeit bis zum Eintritt der PR ist das Verhältnis umgekehrt. Patienten mit niedrigen Leukozytenwerten haben eine längere Remissionsdauer in KR_1 , die übrigen Zeiten sind von der initialen Leukozytenzahl nicht beeinflusst.

Die Ergebnisse, die die initiale Leukozytenzahl und das Alter betreffen, werden anerkannt. Der günstige Einfluß einer Hepatosplenomegalie ist verwunderlich. Unter Umständen handelt es sich dabei um einen Artefakt.

Prüfen der Modellvoraussetzungen

Folgt der eingebettete diskrete Prozeß einer Markoffkette ?
Es konnten keine Zweifel an der Markoffeigenschaft der Zustandsfolge im Modell aufkommen, da weder in der Literatur noch in Diskussionen mit den Studienteilnehmern auf klinischer Seite oder in den halbjährlich durchgeführten Zwischenauswertungen gegenteilige Hinweise gewonnen wurden. Der Test nach Anderson 1955 bestätigte die Annahme.

Hängen die Verweildauern vom zurückliegenden Prozeß ab ?
Mit dem Logrank-Test wurde anhand der Daten überprüft, ob der Weg und die Zeit bis zum Erreichen eines Zustandes den nachfolgenden Krankheitsverlauf beeinflussen. Es mußte also untersucht werden, ob die Verteilungen der Verweildauern in R davon abhängen, ob der Patient über KR_1 oder KR_2 ins Rezidiv kam. Dazu wurden die Verteilungen der Verweildauern in R jeweils für die Patienten, die über KR_1 und diejenigen, die über KR_2 ins Rezidiv kamen, geschätzt und miteinander verglichen.

Ebenso wurde untersucht, ob die Zeit bis zum Erreichen eines Zustandes Einfluß auf die Verteilung der Verweildauern hat. Exemplarisch wird das Vorgehen für den Zustand R demonstriert: Die Patienten, die über KR_1 (KR_2) ins Rezidiv kamen, wurden entsprechend ihrer Verweildauer in KR_1 (KR_2) in zwei Gruppen geteilt. Lag sie über der medianen Verweildauer in KR_1 von 116 Wochen (in KR_2 von 42 Wochen) gehörten sie der einen Gruppe, sonst der anderen an. Nun wurden, wie oben, die Verweildauern der beiden Gruppen in R miteinander verglichen.

Die Nullhypothesen lauteten: Die Verteilungen unterscheiden sich nicht in beiden Gruppen.

Mit dem Logrank-Test wurden die Hypothesen statistisch geprüft. Die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit war 0.05. Da keine Nullhypothesen verworfen werden konnten, kann davon ausgegangen werden, daß der Prozeßverlauf unabhängig von der Vorgeschichte ist. (Tab. 5).

In einem früheren Stadium der Modellentwicklung wurde nicht zwischen KR_1 und KR_2 unterschieden, bis bei der Überprüfung der Modellvoraussetzungen festgestellt wurde, daß die Verweildauern in KR davon abhängen, ob der Patient direkt von der Progression in KR kommt oder über PR nach KR. Um diese Abhängigkeiten auszuschließen, wurden zwei Zustände KR_1 und KR_2 eingeführt.

Tab. 5: Ergebnisse zur Überprüfung der Modellvoraussetzungen.

Frage	Test	Antwort	Testergebnis	p-Wert
Markoffeigenschaft erfüllt?	Anderson	ja		p = 0.34
Beeinflußt der Weg den nachfolgenden Krankheitsverlauf?	Logrank	nein Vergleich der Verweildauerverteilung in R für Fälle von KR ₁ im Vergleich zu solchen von KR ₂ :	p=0.28	
Beeinflußt die Zeit den nachfolgenden Krankheitsverlauf?	Logrank	nein Vergleich der Verweildauerverteilungen im Zustand j für Fälle, die schneller und langsamer als die mediane Verweilzeit den zurückliegenden Zustand i verließen		
		i → j	mediane VD (in Wochen)	p-Wert
		P → I'R	10	0.88
		P → KR ₁	7	0.92
		PR → KR ₂	14	0.52
		KR ₁ → R	116	0.07
		KR ₂ → R	42	0.83

Präzision des Modells

Im folgenden wird geprüft, wie gut die Vorhersagen durch das Modell mit den wahren Ergebnissen übereinstimmen.

Die wahren Ergebnisse sind die beobachteten Patientenverläufe der Pilotstudie. Die Vorhersagen wurden ermittelt, indem 5000 fiktive Verläufe auf der Basis der Übergangsmatrix und der Verteilungen der Verweildauern aus der Pilotstudie simuliert wurden.

Den Simulationen der Verweildauern hätte man den parameterfreien Schätzer nach Kaplan-Meier zugrunde legen können. Da jedoch die Verteilungsfunktion nicht mehr definiert ist, wenn die längste Verweilzeit zensiert ist, und darüber hinaus nur Beobachtungsdaten der realen Situation eingehen, erfolgte eine parametrische Anpassung der Verteilungsfunktion.

Eine Weibullverteilung schien angemessen zu sein.

$$Q_w(t; i, j) = e^{-a_{ij} t^{b_{ij}}}$$

Die Parameter a_{ij} und b_{ij} wurden mit Hilfe der linearen Regression geschätzt:

$$\ln(-\ln(Q_w(t; i, j))) = \ln a_{ij} + b_{ij} \ln t$$

$$y(t') = r + st'$$

Für die $Q_w(t; i, j)$ wurden die Funktionswerte des Kaplan-Meier-Schätzers herangezogen.

$i \rightarrow j$	r	s
P $\rightarrow$ PR	-6.4574	2.7389
P $\rightarrow$ KR ₁	-7.0629	3.3441
P $\rightarrow$ T	-4.4787	1.2837
PR $\rightarrow$ KR ₂	-3.4686	1.1475
PR $\rightarrow$ T	-6.7361	1.6834
KR ₁ $\rightarrow$ R	-6.5713	1.3287
KR ₂ $\rightarrow$ R	-4.7089	1.1385
R $\rightarrow$ T	-3.8478	1.0828

Die Anpassung der Weibullverteilungen an die beobachteten Daten ist Abb. 26 zu entnehmen. Nachdem die Übereinstimmung zufriedenstellend war, wurden den Simulationen die jeweiligen Parameter der Weibullverteilung zugrundegelegt.

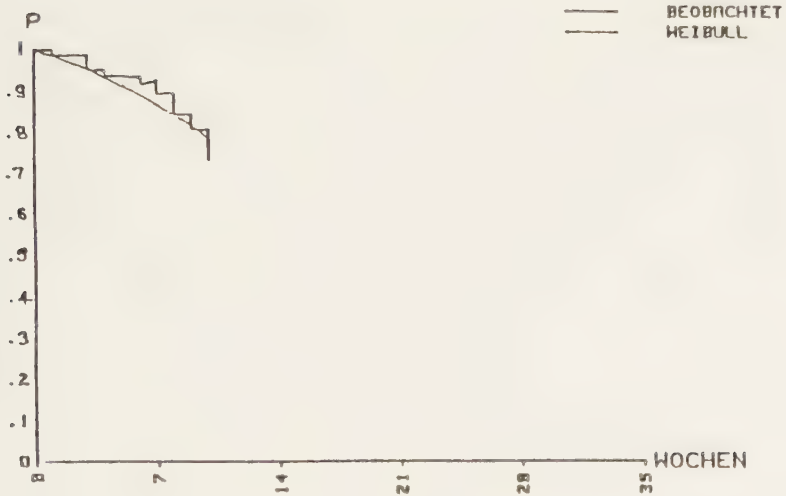
Die aufgrund des Modells erwarteten Häufigkeiten von Übergängen sind den beobachteten in Tab. 6 gegenübergestellt. Die gute Übereinstimmung war zu erwarten.

Tab. 6: Vergleich der beobachteten und aufgrund des Modells erwarteten Häufigkeiten von Übergängen				
Übergang	beobachtet bei 162 Pilotstudienpatienten		erwartet aufgrund des Modells (5000 simulierte Verläufe)	
	absolut	%	absolut	%
P → T	17	11	522	10
P → PR	49	30	1526	31
P → KR ₁	96	59	2950	59
PR → KR ₂	30	68	932	68
PR → T	14	32	441	32
KR ₁ → R	53	100	1570	100
KR ₂ → R	22	100	652	100
R → T	60	100	1785	100

In der Abb. 27 findet man die beobachteten und erwarteten Verteilungen der Verweildauern, die mit dem modifizierten Test nach Kolmogorov-Smirnov auf Übereinstimmung geprüft wurden. Die Abweichungen waren stets im Zufallsbereich. Die oben erwähnte Betrachtungsweise (Abb. 14) des stochastischen Modells bietet sich auch hier an, um die Übereinstimmung der erwarteten und beobachteten Krankheitsverläufe zu demonstrieren:

Einzelne Zustände bezüglich ihres Patientenflusses in der Zeit können in Abb. 28 betrachtet werden.

ANPASSUNG EINER WEIBULLVERTEILUNG AN DIE
BEOB. VERWEILDAUERN: PROGRESSION - TOD



ANPASSUNG EINER WEIBULLVERTEILUNG AN DIE
BEOB. VERWEILDAUERN: PROGR. - KOMPL.REM.(OHNE PR)

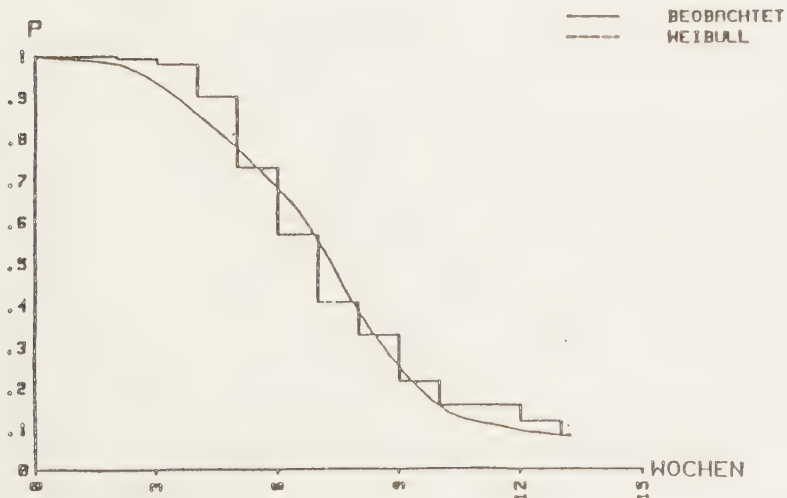
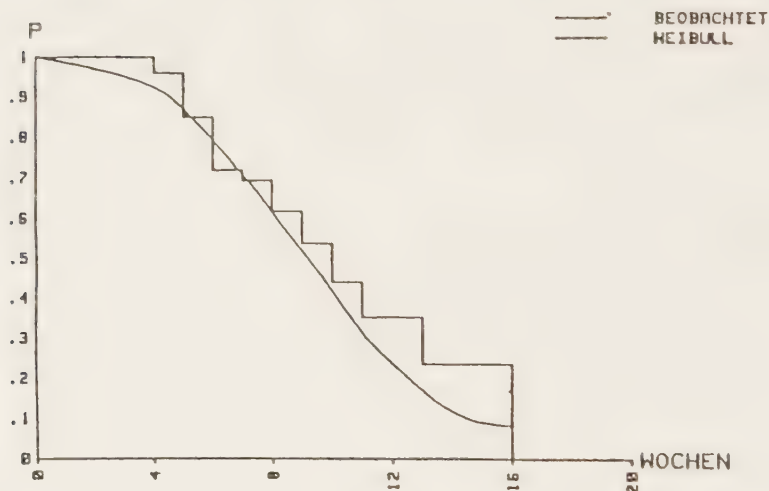


Abb. 26: Anpassung einer Weibullverteilung an die Verteilungen
der Verweildauern

ANPASSUNG EINER WEIBULLVERTEILUNG AN DIE BEOB. VERWEILDAUERN PROGRESSION - PART.REM.



ANPASSUNG EINER WEIBULLVERTEILUNG AN DIE BEOB. VERWEILDAUERN: PART.REM. - KOMPL.REM 2

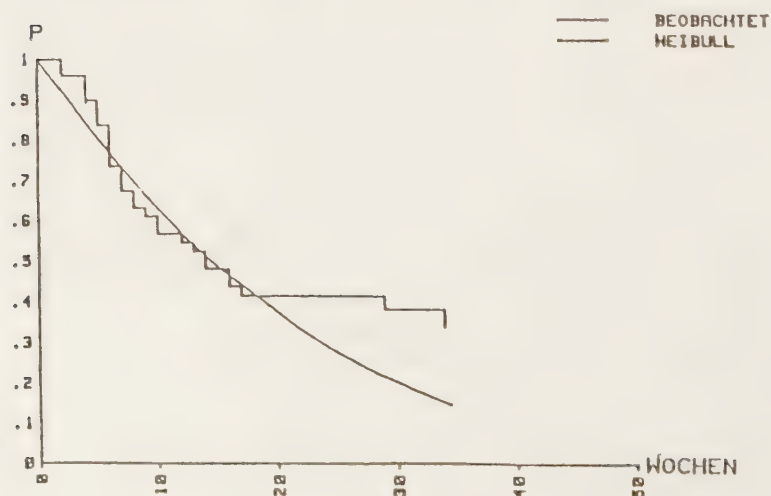
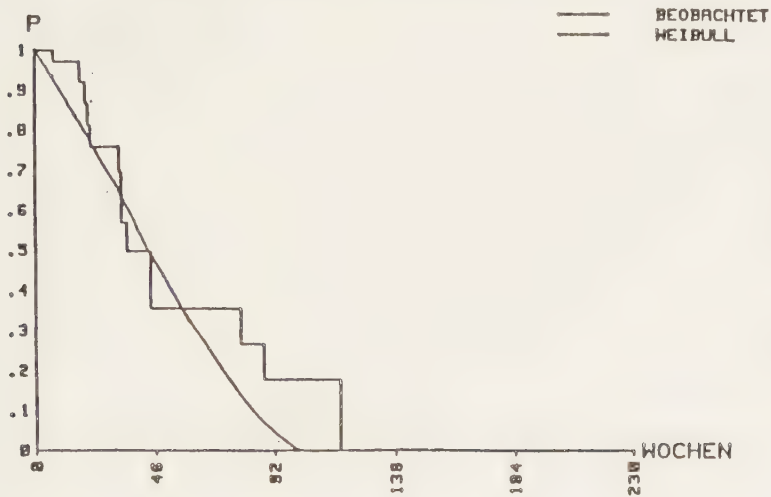


Abb. 26: Fortsetzung

ANPASSUNG EINER WEIBULLVERTEILUNG AN DIE
BEOB. VERWEILDAUERN: PART.REMISSION - TOD



ANPASSUNG EINER WEIBULLVERTEILUNG AN DIE
BEOB. VERWEILDAUERN: KOMPL.REM. (OHNE PR) - REZIDIV

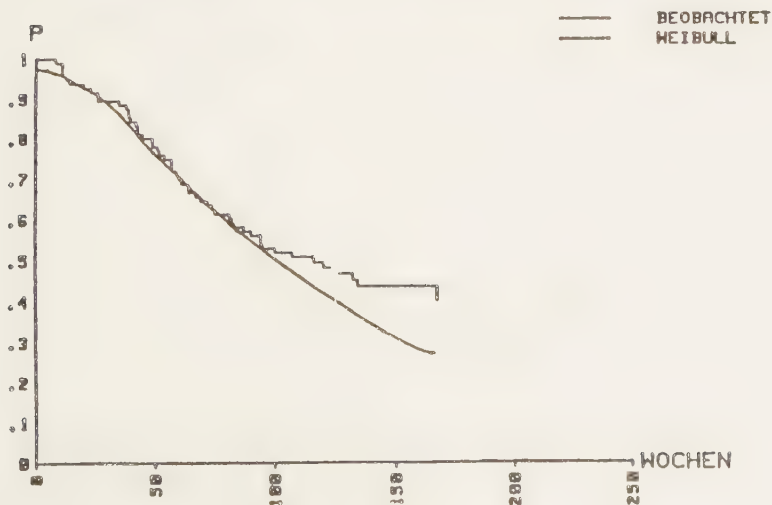
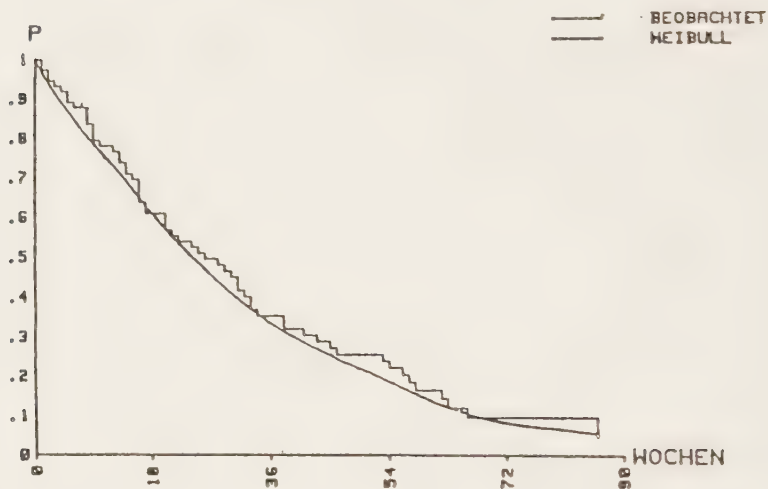


Abb. 26: Fortsetzung

ANPASSUNG EINER WEIBULLVERTEILUNG AN DIE
BEOB. VERWEILDauern: REZIDIV - TOD



ANPASSUNG EINER WEIBULLVERTEILUNG AN DIE
BEOB. VERWEILDauern: KOMPL.REM.(NACH PR) - REZIDIV

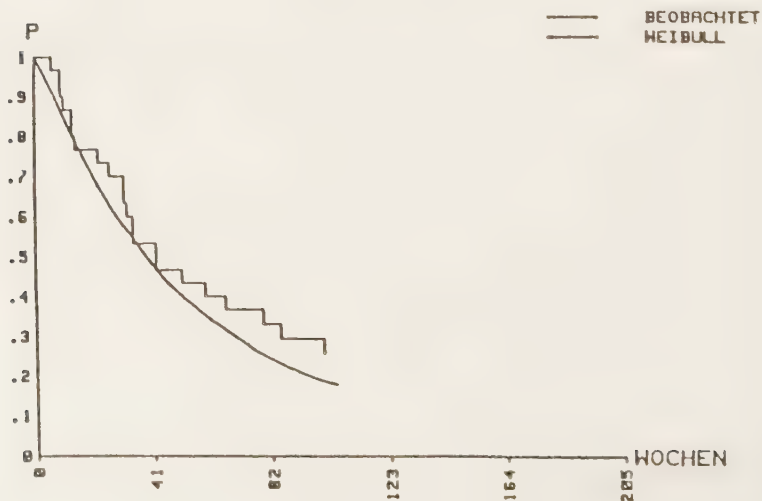
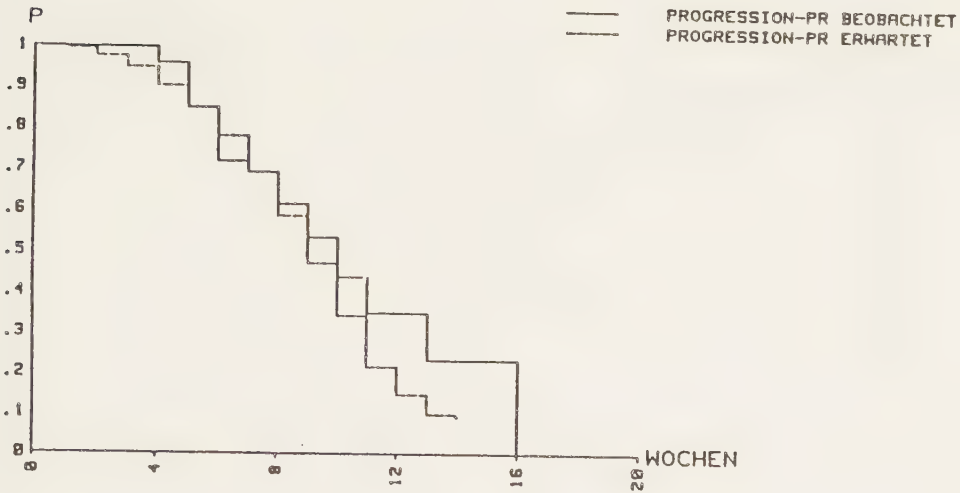


Abb. 26: Fortsetzung

VERGLEICH DER BEOBACHTETEN UND DER ERWARTETEN VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN



VERGLEICH DER BEOBACHTETEN UND DER ERWARTETEN VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN

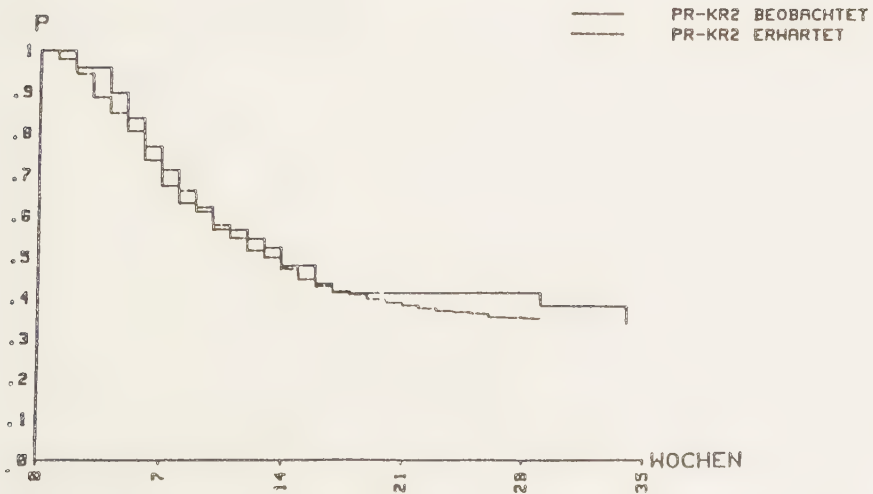
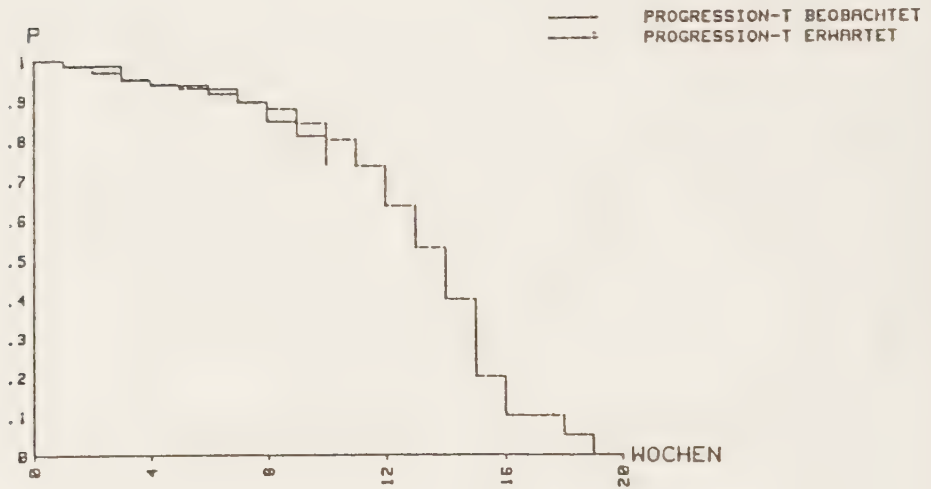


Abb. 27: Vergleich der beobachteten und erwarteten Verteilungen der Verweildauern

VERGLEICH DER BEOBACHTETEN UND DER ERWARTETEN VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN



VERGLEICH DER BEOBACHTETEN UND DER ERWARTETEN VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN

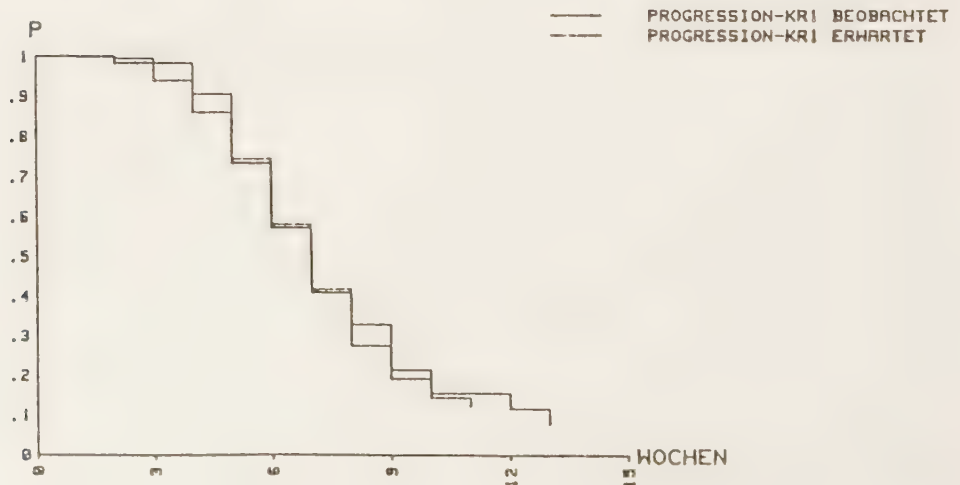
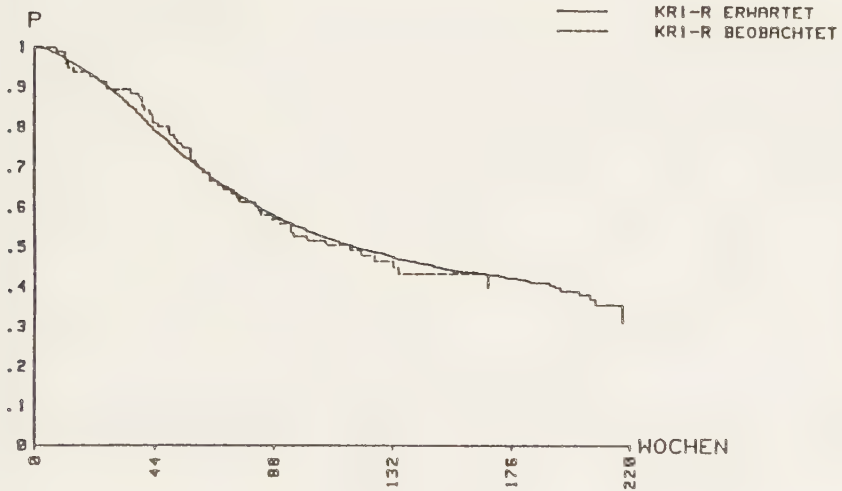
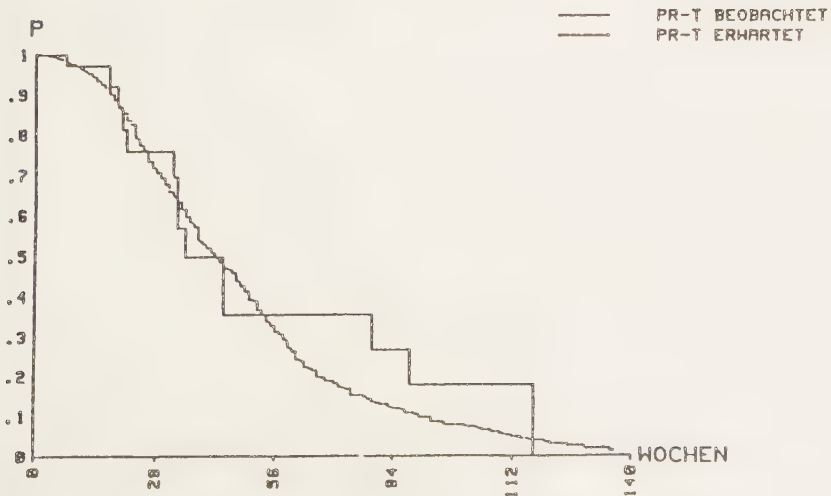


Abb. 27: Fortsetzung

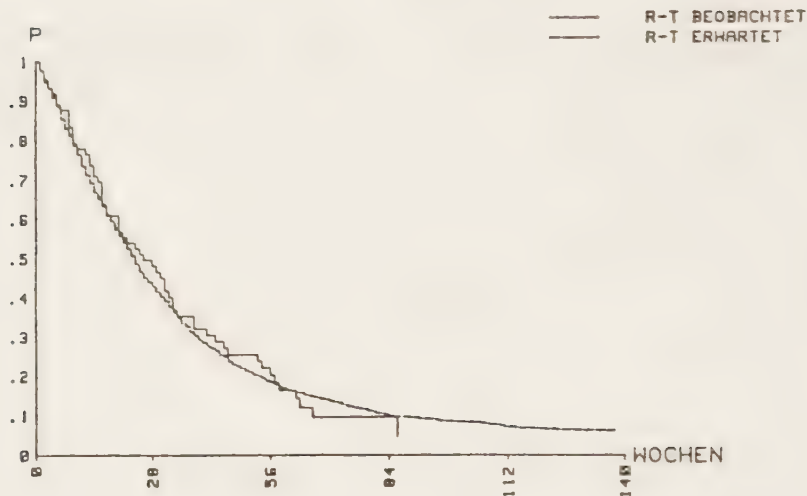
VERGLEICH DER BEOBACHTETEN UND DER ERWARTETEN VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN



VERGLEICH DER BEOBACHTETEN UND DER ERWARTETEN VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN



VERGLEICH DER BEOBACHTETEN UND DER ERWARTETEN VERTEILUNGEN DER VERWEILDauern



VERGLEICH DER BEOBACHTETEN UND DER ERWARTETEN VERTEILUNGEN DER VERWEILDauern

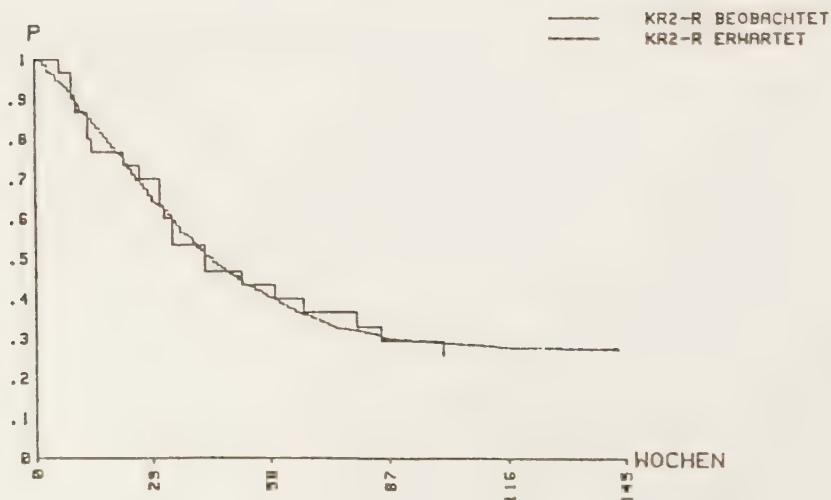
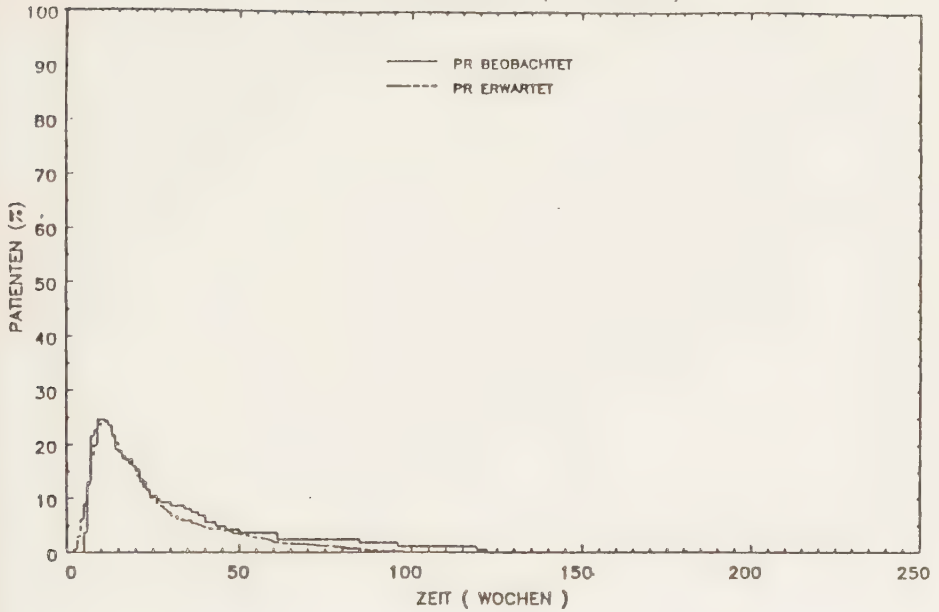


Abb. 27: Fortsetzung

VERTEILUNG DER BEOBACHTETEN UND ERWARTETEN
PATIENTEN PRO ZUSTAND (PILOTSTUDIE)



VERTEILUNG DER BEOBACHTETEN UND ERWARTETEN
PATIENTEN PRO ZUSTAND (PILOTSTUDIE)

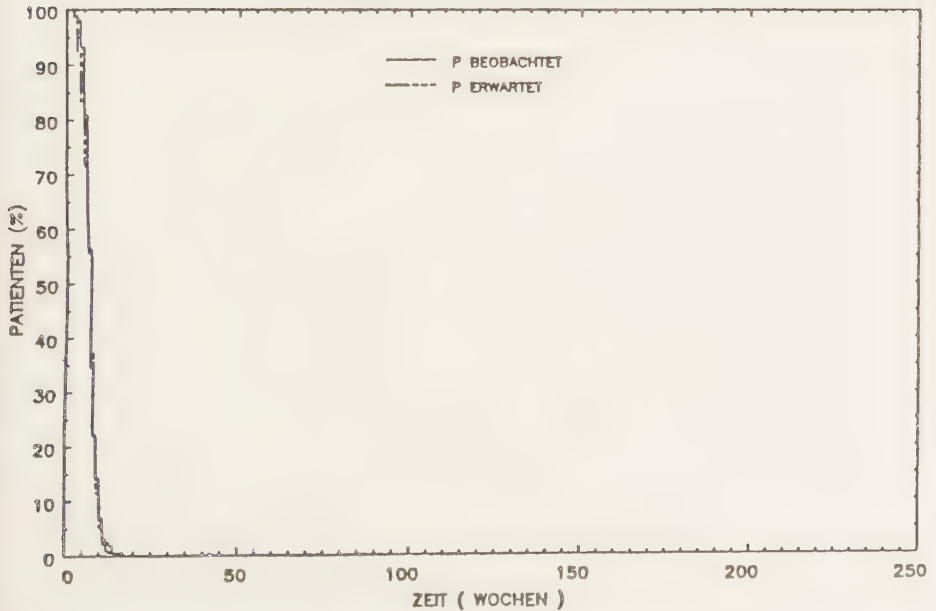
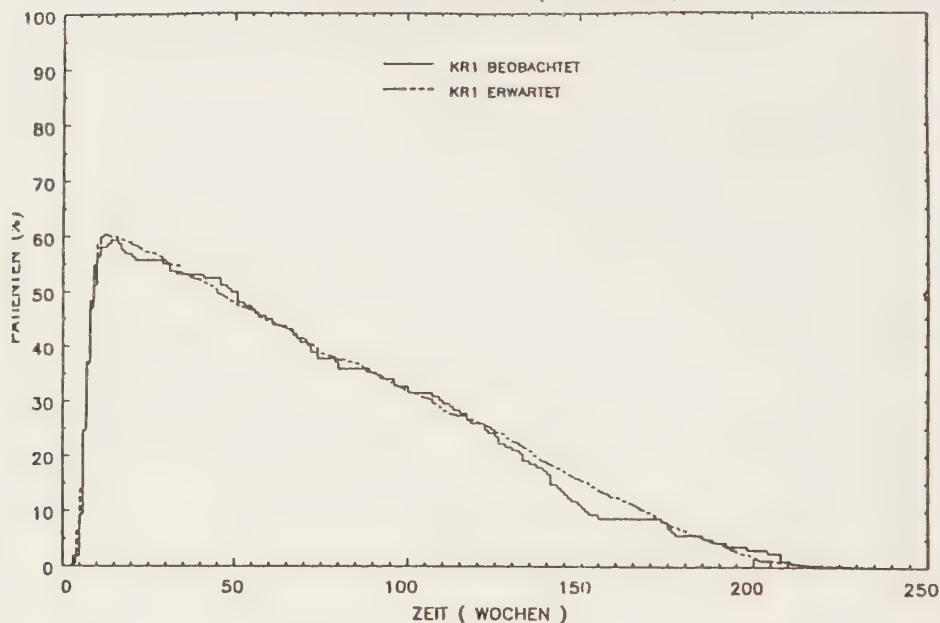
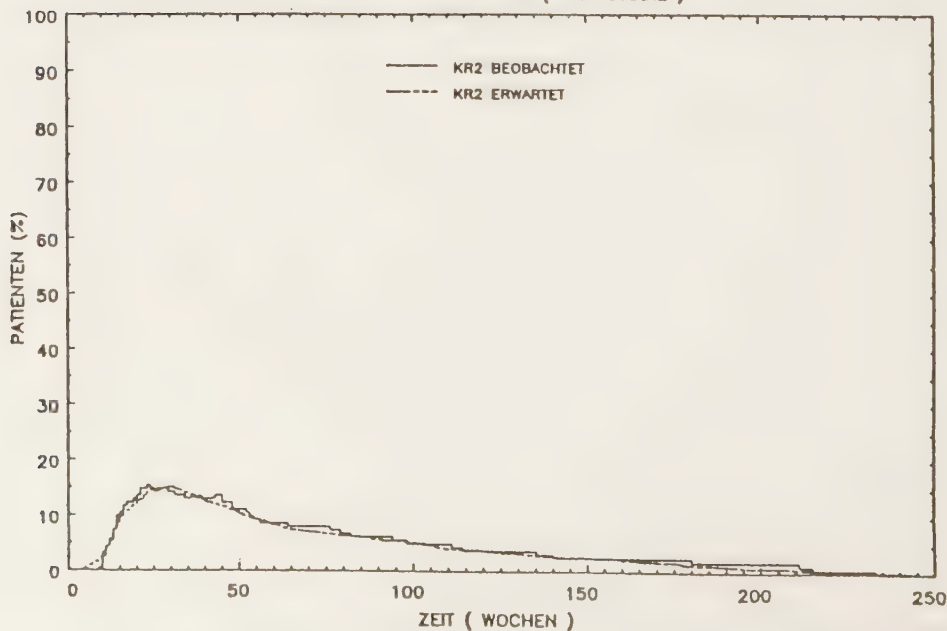


Abb. 28: Verteilung der beobachteten und erwarteten Patienten
in einem Zustand

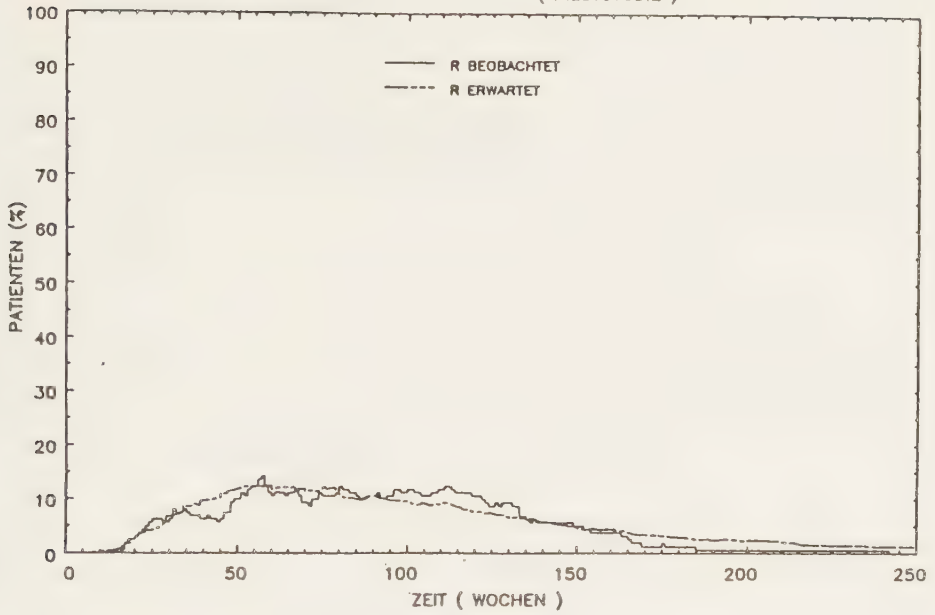
VERTEILUNG DER BEOBACHTETEN UND ERWARTETEN
PATIENTEN PRO ZUSTAND (PILOTSTUDIE)



VERTEILUNG DER BEOBACHTETEN UND ERWARTETEN
PATIENTEN PRO ZUSTAND (PILOTSTUDIE)



VERTEILUNG DER BEOBACHTETEN UND ERWARTETEN
PATIENTEN PRO ZUSTAND (PILOTSTUDIE)



VERTEILUNG DER BEOBACHTETEN UND ERWARTETEN
PATIENTEN PRO ZUSTAND (PILOTSTUDIE)

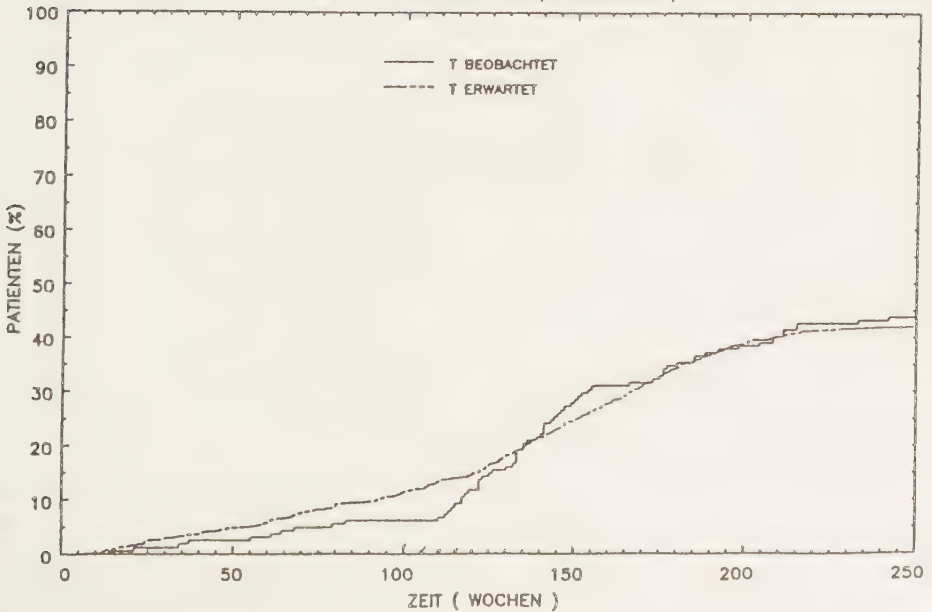


Abb. 28: Fortsetzung

VERTEILUNG DER BEOBACHTETEN UND ERWARTETEN
PATIENTEN PRO ZUSTAND (PILOTSTUDIE)

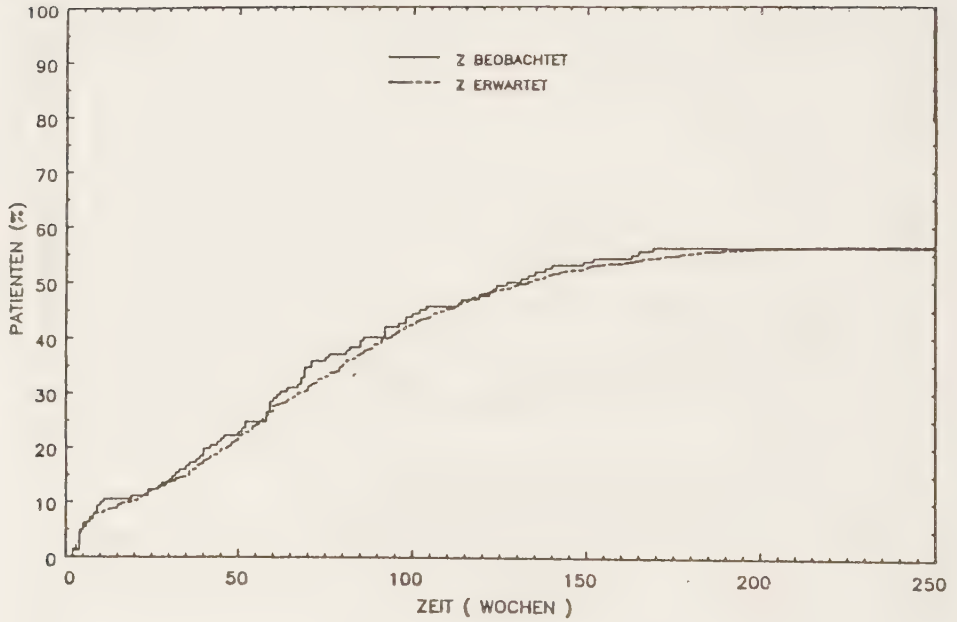


Abb. 28: Fortsetzung

Aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse kann von einer guten Anpassung des Modells an die beobachteten Krankheitsverläufe ausgegangen werden. Dies ist jedoch nur eine notwendige Bedingung für die Möglichkeit der Generalisierung des Modells. Inwiefern das Modell auch zu Daten unabhängiger Patienten paßt, wird im folgenden Abschnitt untersucht.

Verallgemeinerungsfähigkeit der Modellgrößen

Aus formalen Gründen ergab sich - wie oben beschrieben - eine Trennung in Pilot- und Hauptstudie, die beide ein ähnlich großes Patientengut beinhalten. Damit sind die Voraussetzungen gegeben, die in der Pilotstudie geschätzten Kenngrößen mit denen der Hauptstudie vergleichen zu können.

Das Studienprotokoll wurde unverändert in beiden Studien angewendet, so daß die Ausgangssituation als vergleichbar angenommen werden darf.

- Sie unterscheiden sich allerdings hinsichtlich der Beobachtungsdauer. In der Pilotstudie waren zum Stichtag 44% zensiert, in der Hauptstudie dagegen 74% (siehe dazu Tab. 7).

Die in der Hauptstudie geschätzten Modellparameter sind in Abb. 29-30 dargestellt. Der Vergleich zwischen den Übergangsmatrizen und den Verweildauern beider Studien sind Abb. 31 sowie 32 zu entnehmen. Die statistischen Tests ergaben in keinem Fall einen mit dem Zufall nicht mehr zu erklärenden Unterschied.

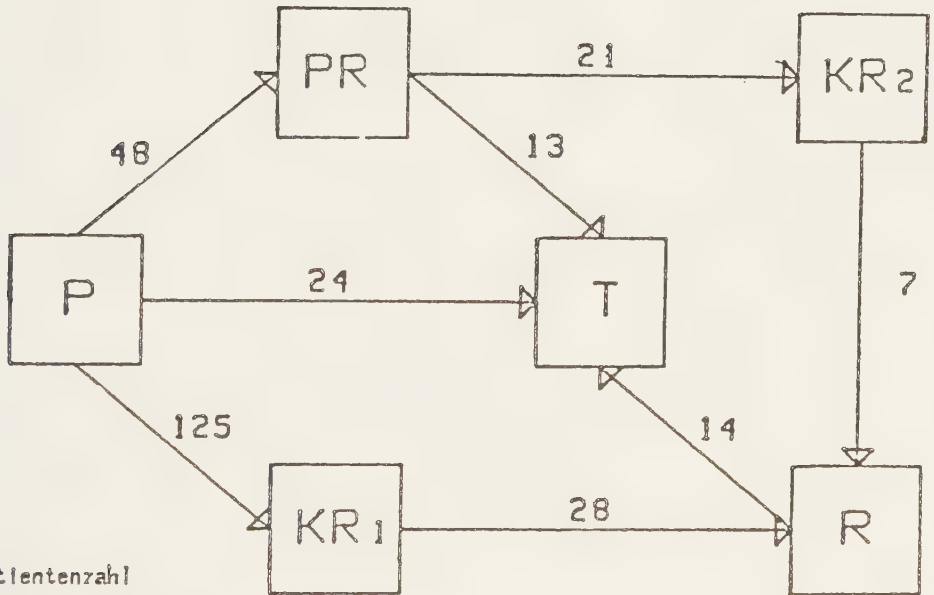
Die Reproduzierbarkeit der Modellgrößen scheint daher gewährleistet zu sein.

Tab. 7: Beobachtete Krankheitsverläufe in
Pilot- und Hauptstudie

Verlauf	PILOTSTUDIE		HAUPTSTUDIE	
	Absolut	%	absolut	%
$P \rightarrow T$	17	10.5	24	12.2
$P \rightarrow PR \rightarrow T$	14	8.6	13	6.6
$P \rightarrow PR \rightarrow Z$	5	3.1	14	7.1
$P \rightarrow PR \rightarrow KR_2 \rightarrow Z$	8	4.9	14	7.1
$P \rightarrow PR \rightarrow KR_2 \rightarrow R \rightarrow T$	16	9.9	3	1.5
$P \rightarrow PR \rightarrow KR_2 \rightarrow R \rightarrow Z$	6	3.7	4	2.0
$P \rightarrow KR_1 \rightarrow Z$	43	26.5	97	49.3
$P \rightarrow KR_1 \rightarrow R \rightarrow T$	44	27.2	11	5.6
$P \rightarrow KR \rightarrow R \rightarrow Z$	9	5.6	17	8.6
Summe	162	100.0	197	100.0

Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen

HAUPTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)

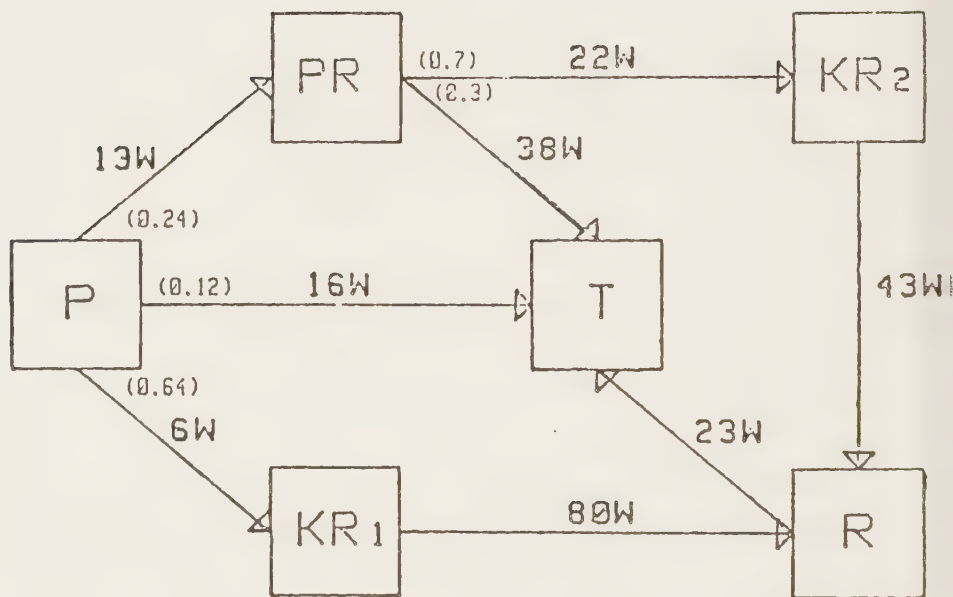


- : Patientenzahl
- : Progression
- : Partielle Remission
- : Komplette Remission (ohne PR)
- : Komplette Remission (nach PR)
- : Rezidiv
- : Tod

- . 29: Übergangsgraph für das Modell der ALL/AUL des Erwachsenen (Hauptphase)

Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen

HAUPTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)



P : Progression

PR : Partielle Remission

KR1: Komplette Remission (ohne PR)

KR2: Komplette Remission (nach PR)

(Übergangswahrscheinlichkeit)

6 mediane Verweildauer in Hocher

R : Rezidiv

T : Tod

Abb. 30: Übergangsgraph für das Modell der ALL/AUL des Erwachsenen (Hauptphase)

Übergangswahrscheinlichkeiten der Pilot- und Hauptstudie

(Standardabweichung)

Pilotstudie

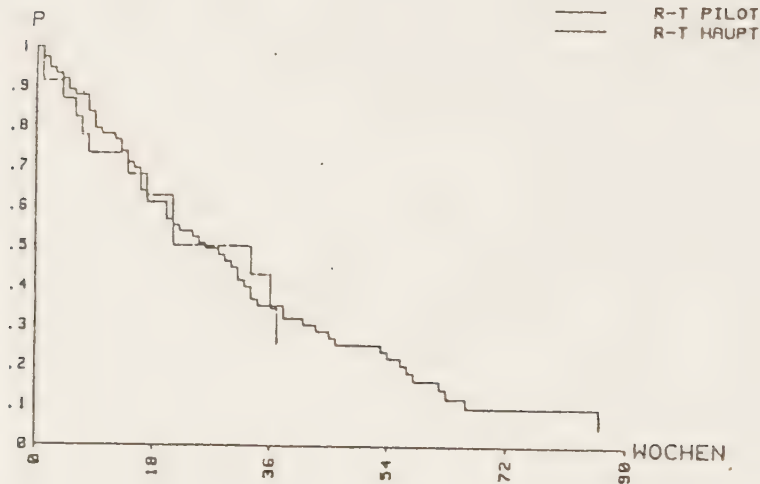
	PR	KR ₁	KR ₂	R	T
P	0.302 0.035	0.593 0.038	-	-	0.105 0.023
PR	-	-	0.682 0.077	-	0.318 0.083
KR ₁	-	-	-	1	0
KR ₂	-	-	-	1	0
R	-	-	-	-	1

Hauptstudie

	PR	KR ₁	KR ₂	R	T
P	0.244 0.031	0.634 0.036	-	-	0.122 0.024
PR	-	-	0.574 0.067	-	0.426 0.083
KR ₁	-	-	-	1	0
KR ₂	-	-	-	1	0
R	-	-	-	1	0

Abb. 31: Vergleich der Übergangsmatrizen aus Pilot- und Hauptphase

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN PILOT- UND HAUPTSTUDIE



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN PILOT- UND HAUPTSTUDIE

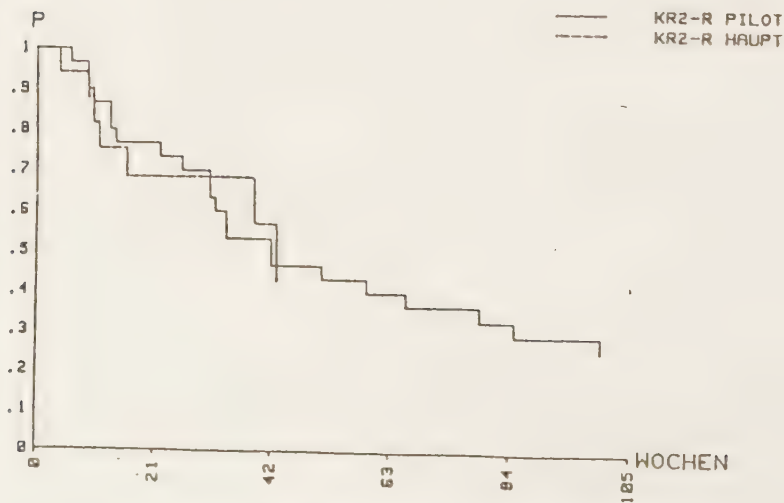
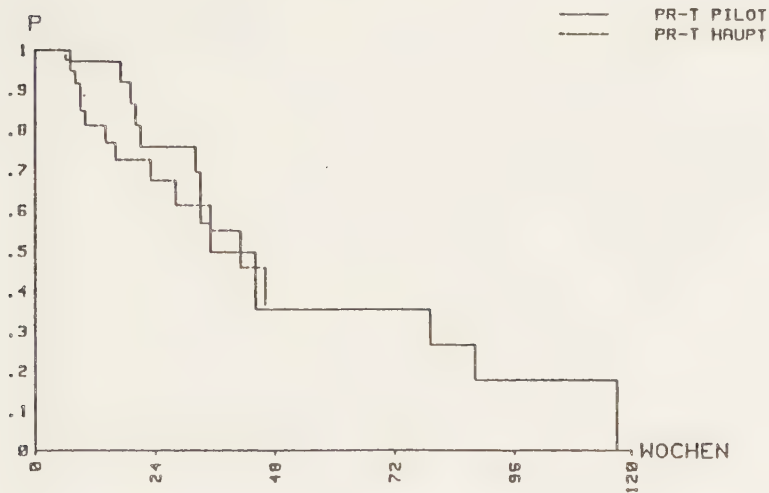
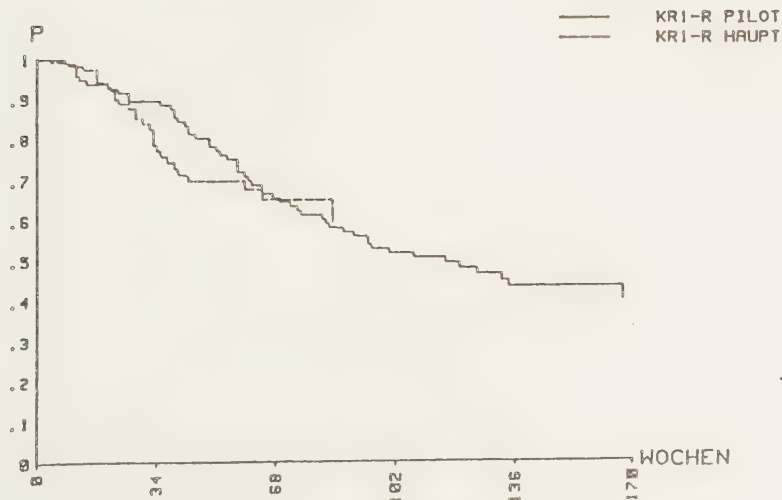


Abb. 32: Vergleich der Verteilungen der Verweildauern in
Pilot- und Hauptstudie

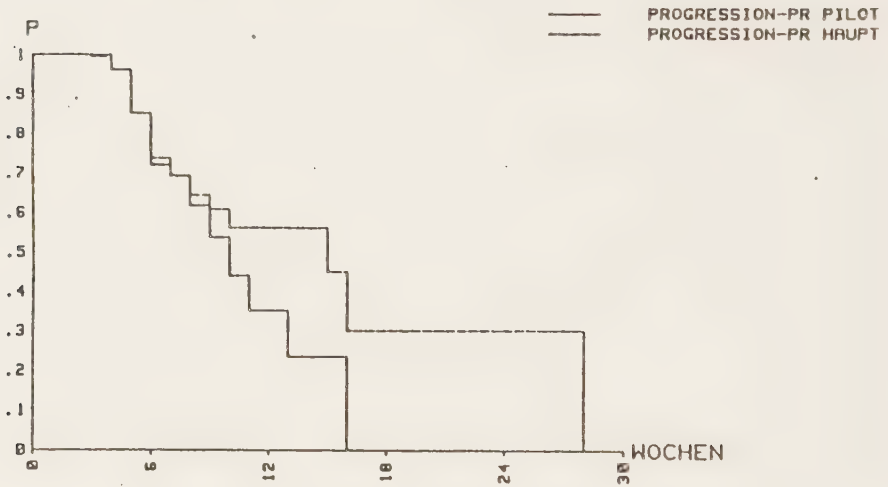
VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN PILOT- UND HAUPTSTUDIE



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN PILOT- UND HAUPTSTUDIE



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN PILOT- UND HAUPTSTUDIE



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN PILOT- UND HAUPTSTUDIE

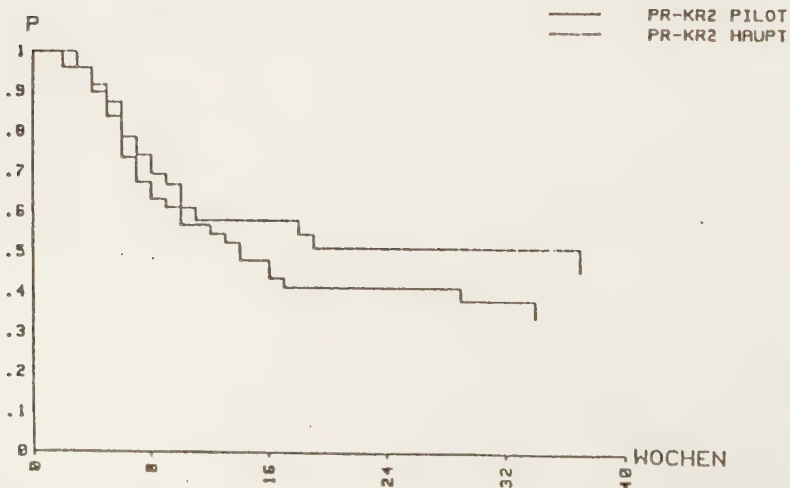
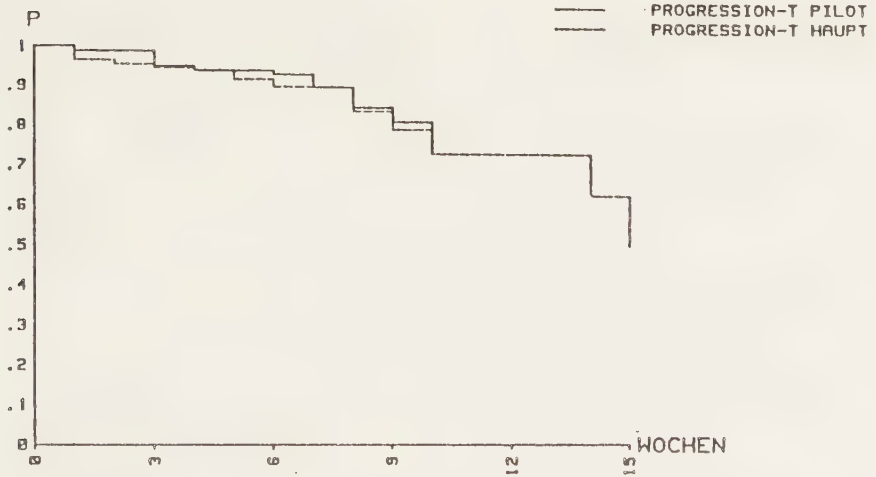


Abb. 32: Fortsetzung

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN PILOT- UND HAUPTSTUDIE



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN PILOT- UND HAUPTSTUDIE

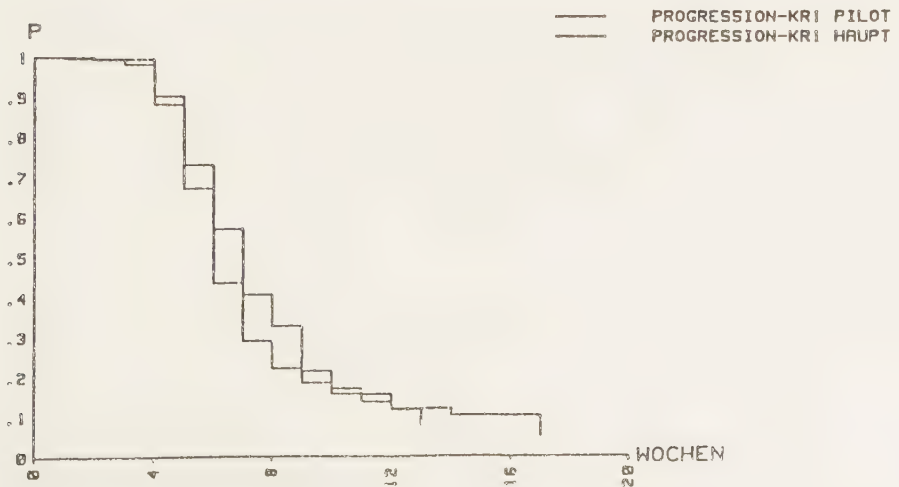


Abb. 32: Fortsetzung

Verallgemeinerungsfähigkeit der Prognosefaktoren

In der Pilotstudie konnte die prognostische Wertigkeit von Alter, Hepatosplenomegalie und initialer Leukozytenzahl für den Krankheitsverlauf gezeigt werden.

Gelten diese Aussagen auch für die Hauptstudie?

Untergruppenanalyse:

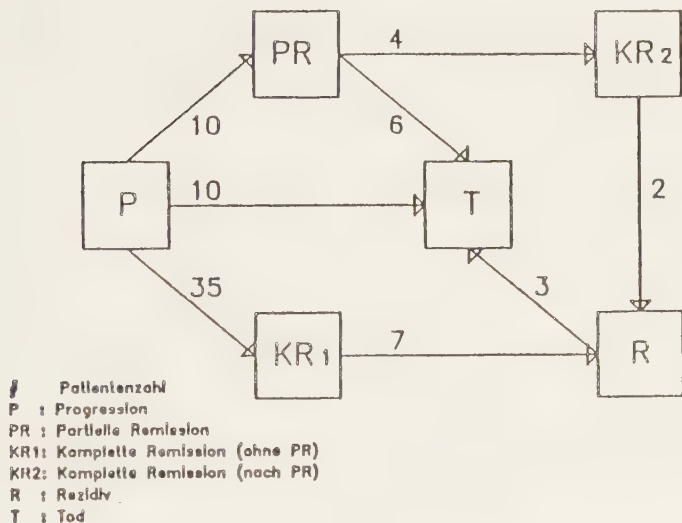
Analog zur Analyse der Pilotstudie wurden jeweils die Modellgrößen für Patienten der Hauptstudie errechnet.

Die Kenngrößen beider Modelle (Alter $\leq$ 35 Jahre und Alter $>$ 35 Jahre), die auf die Daten der Hauptstudien angewendet wurden, sind den Abb. 33 und 34 zu entnehmen.

Die Abbildungen lassen erkennen, daß das Alter im Zustand P die gleiche prognostische Bedeutung für die Übergänge nach PR, KR_1 und T hat wie in der Pilotstudie. Allerdings hat in der Hauptstudie das Alter auch einen Einfluß im Zustand PR: Die älteren Patienten sterben mit höherer Wahrscheinlichkeit in PR als die jüngeren.

In der Hauptstudie zeigt sich die prognostische Bedeutung des Alters nur in der Verweildauer $PR \rightarrow T$. Damit unterscheiden sich die Ergebnisse im Vergleich zur Pilotstudie, denn dort konnte ein günstiger Einfluß von Alter $\leq$ 35 Jahre auf die Verweildauern $KR_1 \rightarrow R$ und $R \rightarrow T$ (Abb. 23) nachgewiesen werden. Zusammengefaßt sind die Ergebnisse der Untergruppenanalyse in Abb. 35.

Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen Alter > 35 HAUPTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)



Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen Alter > 35 HAUPTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)

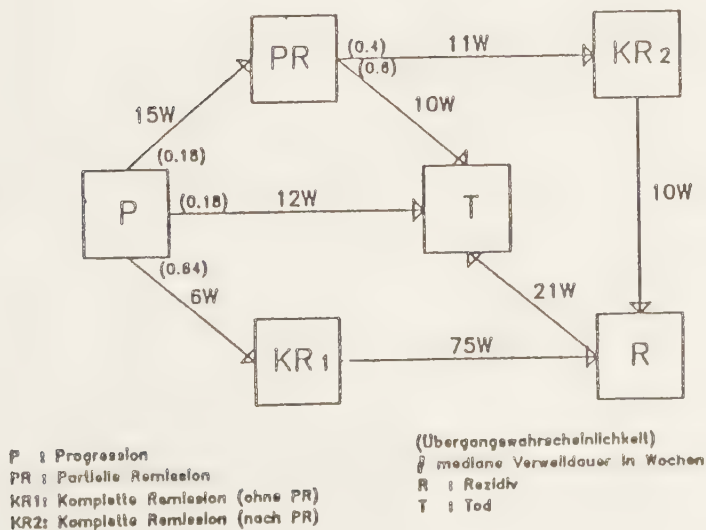
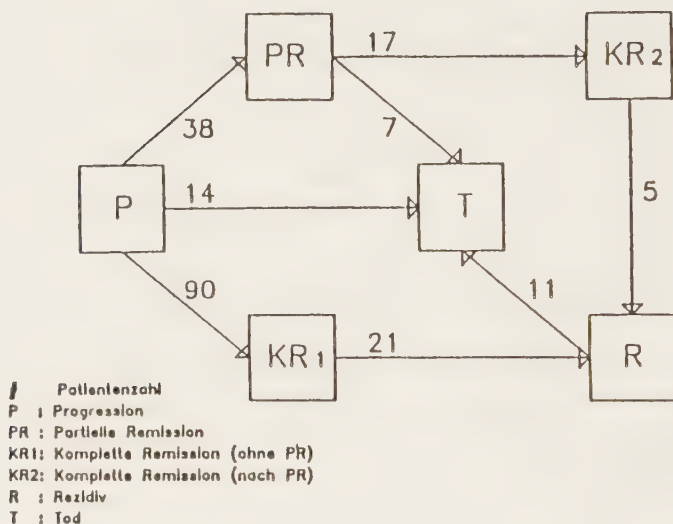


Abb. 33: Übergangsgraphen von Modellen für Patienten jünger und älter als 35 Jahre (Hauptstudie)

Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen Alter ≤ 35 HAUPTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)



Verlauf der ALL / AUL des Erwachsenen Alter ≤ 35 HAUPTSTUDIE (Stichtag 30.6.83)

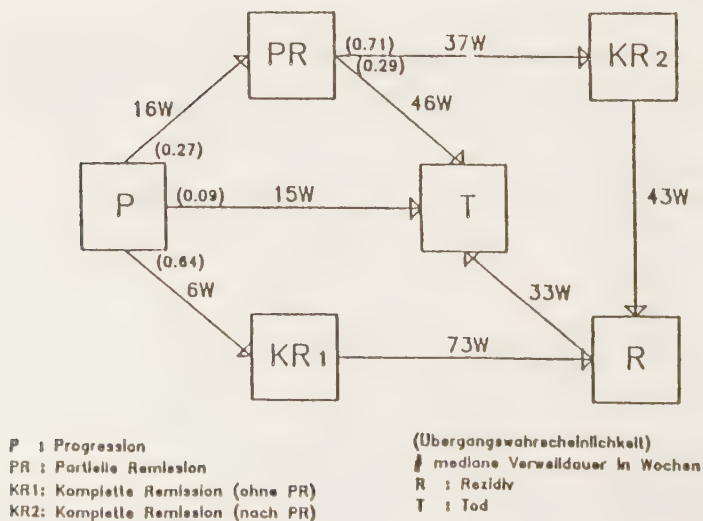
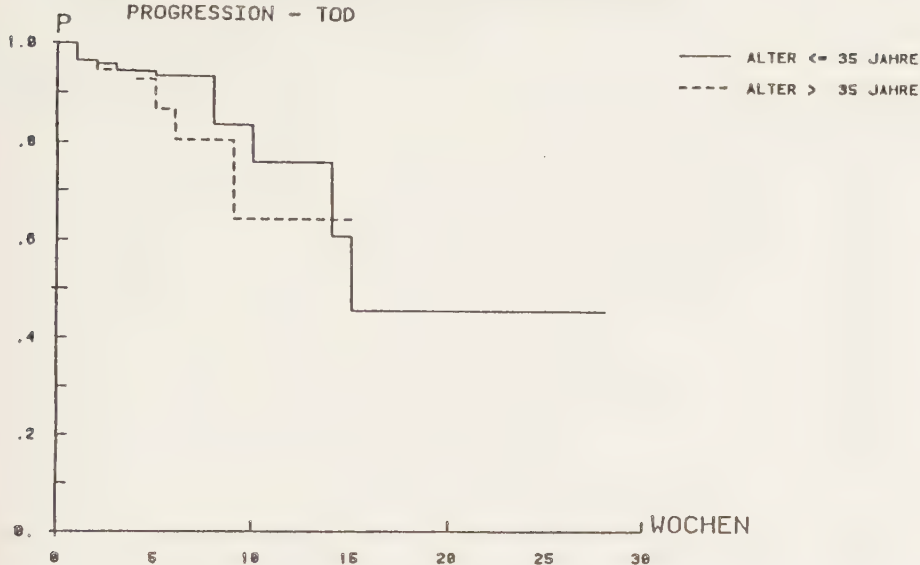


Abb. 33: Fortsetzung

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER HAUPTSTUDIE PROGRESSION - TOD



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER HAUPTSTUDIE PROGRESSION - KOMPLETTE REMISSION 1

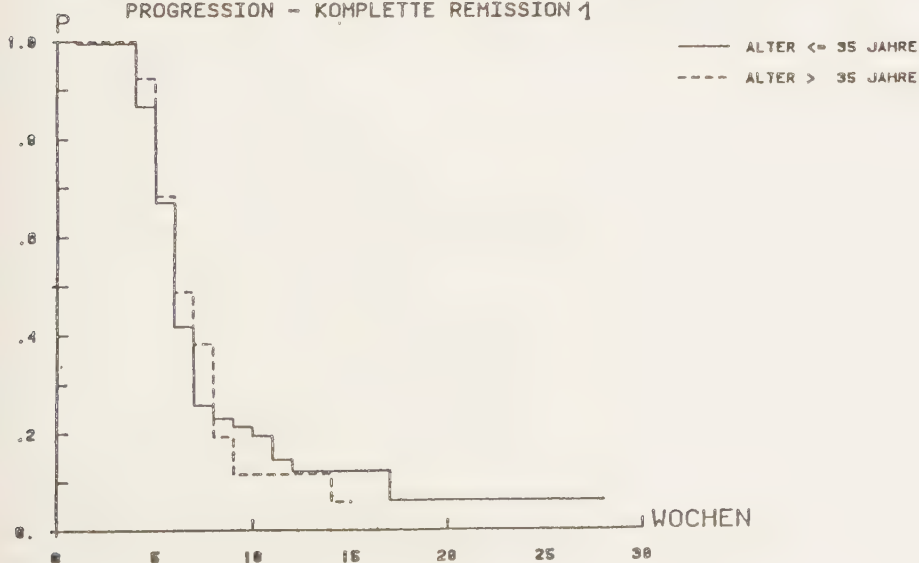
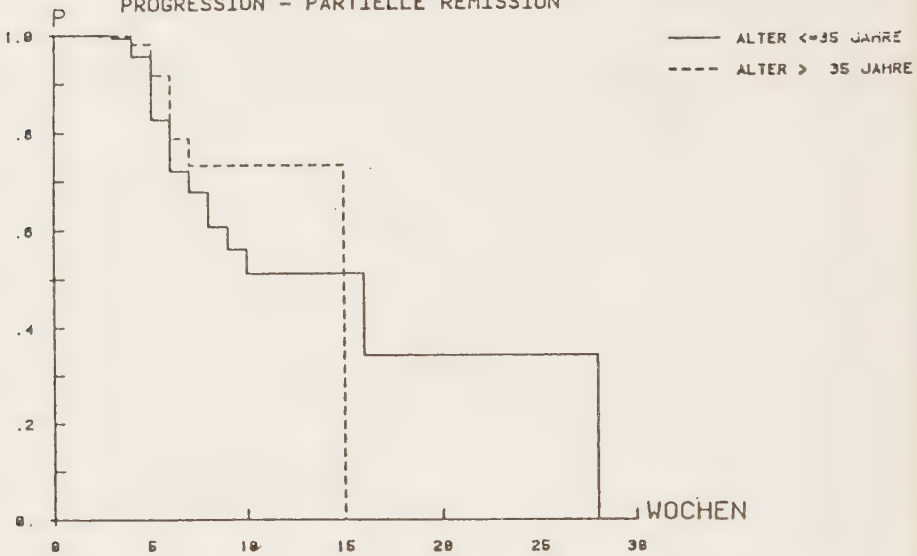


Abb. 34: Vergleich der Verteilungen der Verweildauern in den Zuständen für Patienten $\leq$ 35 und $>$ Jahre (Hauptstudie)

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER HAUPTSTUDIE PROGRESSION - PARTIELLE REMISSION



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER HAUPTSTUDIE PART. REMISSION - KOMPL. REMISSION 2

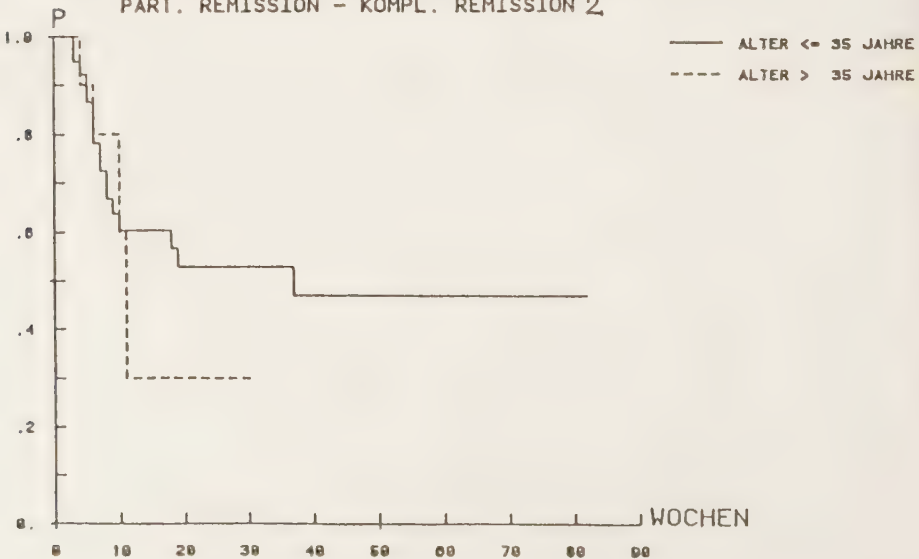
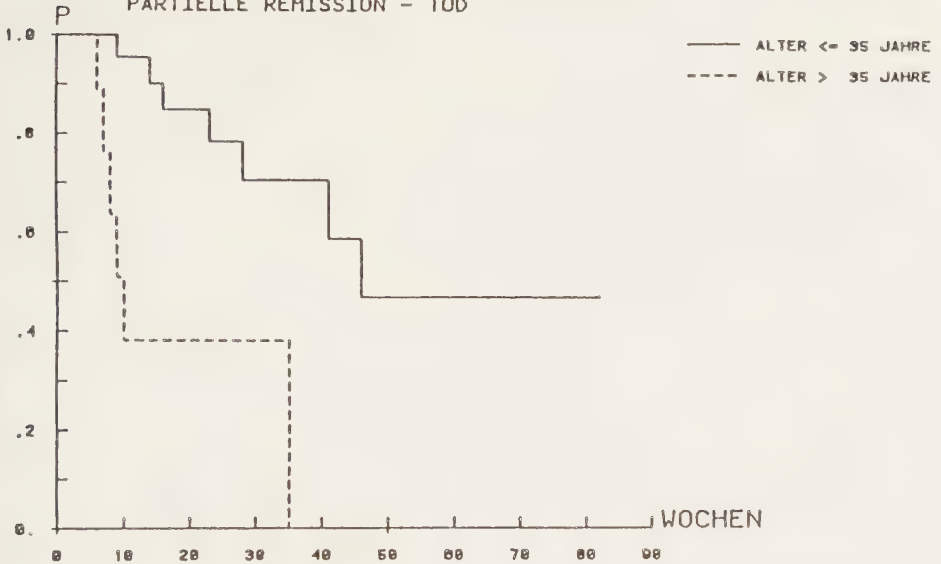


Abb. 34: Fortsetzung

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER HAUPTSTUDIE PARTIELLE REMISSION - TOD



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER HAUPTSTUDIE KOMPL. REMISSION (OHNE PR) - REZIDIV

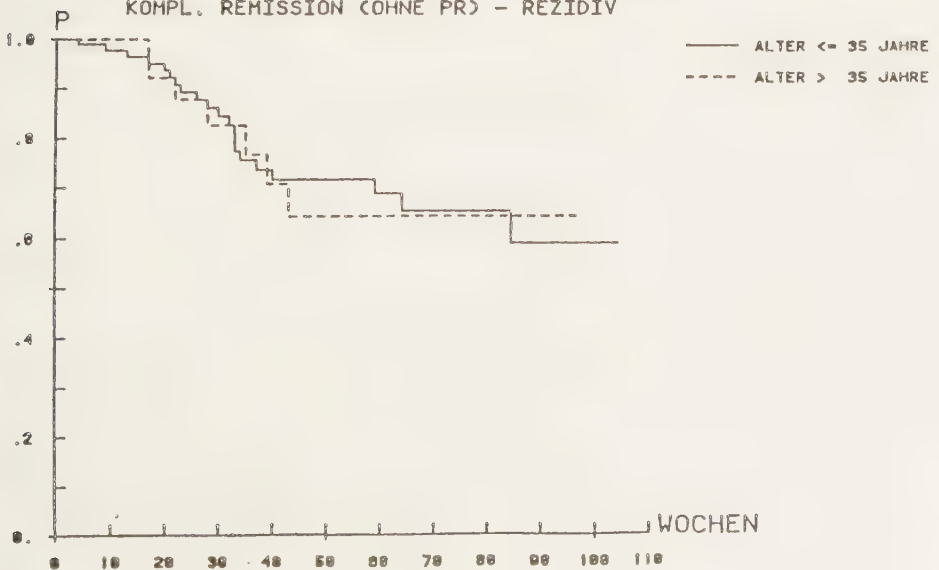
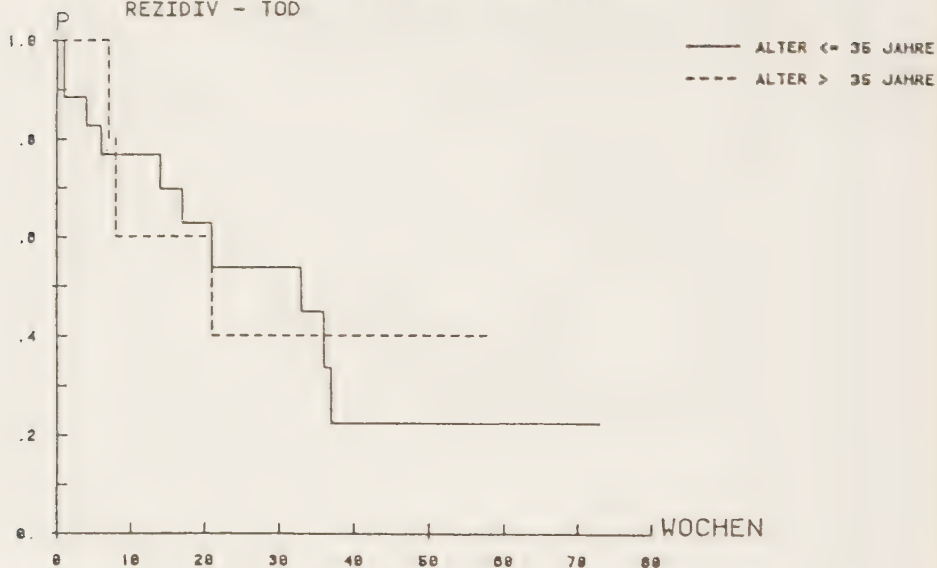


Abb. 34: Fortsetzung

VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER HAUPTSTUDIE REZIDIV - TOD



VERGLEICH DER VERTEILUNGEN DER VERWEILDAUERN IN DER HAUPTSTUDIE KOMPL. REMISSION (NACH PR) - REZIDIV

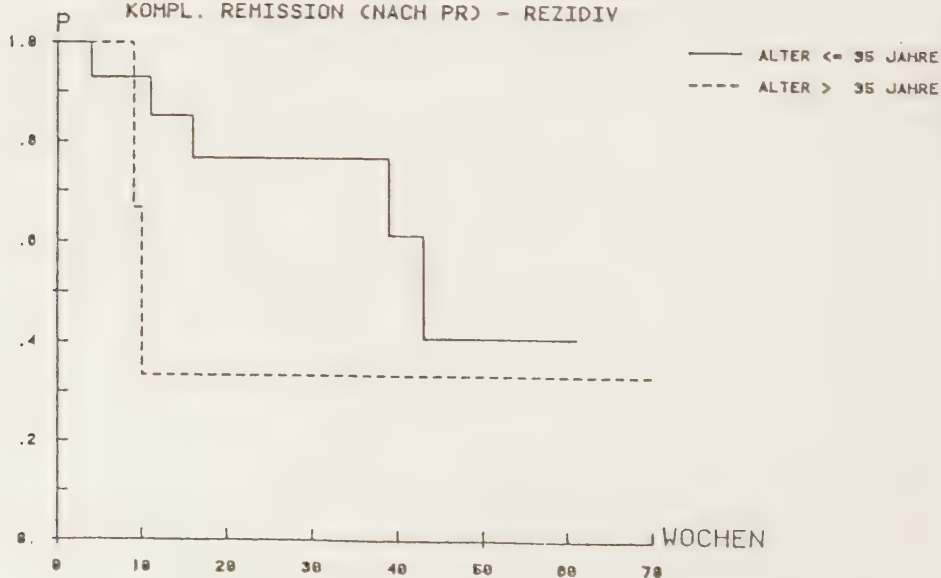


Abb. 34: Fortsetzung

* * * Übergangswahrscheinlichkeiten * * *

	$P \rightarrow KR_1$	$P \rightarrow PR$	$P \rightarrow T$	$PR \rightarrow KR_1$	$PR \rightarrow T$
Pilotstudie	$\leq 35 J$	-	$> 35 J$	-	-
Hauptstudie	$\leq 35 J$	-	$> 35 J$	$\leq 35 J$	$> 35 J$

* * * Verweildauern * * *

	$P \rightarrow KR_1$	$P \rightarrow PR$	$P \rightarrow T$	$PR \rightarrow KR_2$	$PR \rightarrow T$	$KR_1 \rightarrow R$	$KR_2 \rightarrow R$	$R \rightarrow T$
Pilotstudie	-	-	-	-	-	für $> 35 J$ ver- kürzt	-	für $> 35 J$ ver- kürzt
Hauptstudie	-	-	-	-	für $> 35 J$ ver- kürzt	-	-	-

Abb. 35: Einfluß des Alters auf den Krankheitsverlauf (Untergruppenanalyse)

Simultane Berücksichtigung von Kovariablen in den Übergangswahrscheinlichkeiten:

Wie Tabelle 8 zu entnehmen ist, bestätigt sich der Einfluß des Alters, der Leukozyten und der Hepatosplenomegalie auf die Übergangswahrscheinlichkeit aus der Progression. Im Zustand PR sind das Alter und die Leukozyten von gleicher prognostischer Bedeutung. Neu ist der Einfluß von Hepatosplenomegalie auf die Wahrscheinlichkeit, aus PR heraus zu sterben.

Tab. 8: Anwendung der logistischen Regression auf die Daten
der Hauptstudie

Übergang	Kovariable	Koeffizient β	Standard- abweichg.	Quotient
$P \rightarrow KR_1$	Alter	-1.081	0.554	-1.950
	HSM ⁺	0.239	0.156	1.532
	Leukozyten	-1.204	0.566	-2.126
	Konstante	-0.702	1.484	-0.473
$P \rightarrow PR$	Alter	-0.770	0.475	-1.620
	HSM	0.134	0.141	0.950
	Leukozyten	-1.054	0.482	-2.187
	Konstante	1.140	1.318	0.865
$PR \rightarrow KR_2$	Alter	-2.052	1.066	-1.925
	HSM	0.774	0.344	-2.253
	Leukozyten	-1.909	0.974	-1.960
	Konstante	9.824	3.888	2.527

Abb. 44: Anwendung der logistischen Regression auf die Daten
der Hauptstudie

⁺HSM: Hepatosplenomegalie

Simultane Berücksichtigung von Kovariablen in den Verweildauern:

Wie in Tab. 6 zu erkennen ist, bestätigt sich der ungünstige Einfluß des Alters auf die Zeit von der Progression nach T. Dagegen scheint die Remissionsdauer in KR_1 sowie die Zeit im Rezidiv in der Hauptstudie unbeeinflußt zu sein. Ansonsten zeigt sich ein ungünstiger Einfluß des Alters auf die Remissionsdauer in KR_2 und besonders deutlich auf die Verweildauer in PR zum Tod.

Die Älteren erreichen, wie in der Pilotstudie (Tab. 4), den Zustand PR etwas schneller als die Patienten der jüngeren Gruppe.

Tab. 9: Anwendung des Cox'schen Regressionsmodells auf die Daten der Hauptstudie

Übergang	Kovariable	Koeffizient β	Standardabweichg.	Quotient
$P \rightarrow KR_1$	Alter	-0.0439	0.2012	-0.217
	HSM+	-0.0606	0.1866	-0.324
	Leukozyten	0.0249	0.1863	0.133
$P \rightarrow PR$	Alter	-0.3840	0.3599	-1.068
	HSM	-0.1659	0.3058	-0.542
	Leukozyten	0.2726	0.2947	0.925
$P \rightarrow T$	Alter	0.7928	0.4279	1.853
	HSM	0.9592	0.4293	2.234
	Leukozyten	-0.4362	0.4561	-0.956
$PR \rightarrow KR_2$	Alter	0.1024	0.5733	0.178
	HSM	-0.5411	0.5341	-1.013
	Leukozyten	-0.6878	0.5019	-1.370
$PR \rightarrow T$	Alter	1.9750	0.6504	3.036
	HSM	-0.3102	0.6920	-0.448
	Leukozyten	0.7366	0.7099	1.037
$KR_1 \rightarrow R$	Alter	0.0963	0.4416	0.218
	HSM	-0.2552	0.4104	-0.621
	Leukozyten	0.5712	0.3917	1.458
$KR_2 \rightarrow R$	Alter	0.9251	0.9463	0.983
	HSM	-0.4741	1.1369	-0.417
	Leukozyten	0.7919	0.9497	0.833
$R \rightarrow T$	Alter	-0.1864	0.6639	-0.280
	HSM	-0.6495	0.6976	-0.931
	Leukozyten	-0.3300	0.5987	-0.551

Der ungünstige Einfluß einer Hepatosplenomegalie zeigt sich wieder auf die Verweildauer in der Progression bis zum Tod, dagegen nicht auf die Zeit von der PR in den Tod. Die Zeit bis zum Eintritt KR_2 ist für die Fälle mit Hepatosplenomegalie wieder etwas verlängert. Das Erreichen einer PR oder KR_1 ist kaum von dem Befund beeinflusst. Die Verweildauern im Rezidiv sind im Gegensatz zur Pilotstudie etwas länger für Patienten mit einer Hepatosplenomegalie.

Patienten mit hoher Leukozytenzahl haben wiederum eine längere Verweildauer in P bis zum Tod. Für die partielle Remission gilt das Gegenteil.

Die längere Remissionsdauer in KR_1 für Patienten mit niedriger Leukozytenzahl bestätigt sich auch in der Hauptstudie. Hohe Leukozytenwerte haben eine ungünstige Prognose für Patienten in PR bis zum Tod.

Pilot- und Hauptstudie stimmen hinsichtlich ihrer drei Prognosefaktoren teilweise überein.

Für die Verweildauern im Zustand Progression bis zum Tod herrscht hinsichtlich aller Faktoren Übereinstimmung. Für einzelne Faktoren kann die gleiche prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Übergänge $P \rightarrow PR$, $P \rightarrow T$, $KR_1 \rightarrow R$, $R \rightarrow T$ (Leukozyten), $P \rightarrow KR_1$, $P \rightarrow T$ (Alter) und $P \rightarrow KR_1$, $P \rightarrow T$, $PR \rightarrow KR_2$, $KR_2 \rightarrow R$ (Hepatosplenomegalie) gezeigt werden.

Teilweise gravierende Abweichungen zwischen Pilot- und Hauptstudie betreffen die Übergänge $P \rightarrow KR_1$, $PR \rightarrow T$ (Leukozyten), $P \rightarrow PR$, $PR \rightarrow T$, $KR_1 \rightarrow R$, $KR_2 \rightarrow R$, $R \rightarrow T$ (Alter) und $P \rightarrow PR$, $PR \rightarrow T$, $KR_1 \rightarrow R$, $R \rightarrow T$ (Hepatosplenomegalie).

*** Übergangswahrscheinlichkeiten ***

	P → KR ₁	P → PR	P → T	PR → KR ₂	PR → T
Alter Pilotstudie	≤ 35 J	≤ 35 J	> 35 J	(≤ 35 J)	(> 35 J)
Hauptstudie	≤ 35 J	≤ 35 J	> 35 J	≤ 35 J	> 35 J
HSM Pilotstudie	mit HSM	-	ohne HSM	-	-
Hauptstudie	mit HSM	(mit HSM)	ohne HSM	ohne HSM	mit HSM
Leukozyten Pilotstudie	< 30'000/mm ³	-	> 30.000/mm ³	(≤ 30.000/mm ³)	(> 30.000/mm ³)
Hauptstudie	< 30'000/mm ³	< 30'000/mm ³	> 30'000/mm ³	< 30'000/mm ³	> 30'000/mm ³

*** Verweildauern ***

	P → KR ₁	P → PR	P → T	PR → KR ₂	PR → T	KR ₂ → R	R → T
Alter Pilotstudie	-	-	für > 35 J verkürzt	(für ≤ 35 J verkürzt)	-	für > 35 J verkürzt	für > 35 J verkürzt
Hauptstudie	-	für ≤ 35 J verkürzt	für > 35 J verkürzt	-	für > 35 J verkürzt	für > 35 J verkürzt	-
HSM Pilotstudie	-	mit HSM verkürzt	mit HSM verkürzt	ohne HSM verkürzt	mit HSM verkürzt	-	-
Hauptstudie	-	-	mit HSM verkürzt	ohne HSM verkürzt	-	-	ohne HSM verkürzt
Leukozyten Pilotstudie	für < 30'000 verkürzt	für > 30'000 verkürzt	für < 30'000 verkürzt	-	für > 30'000 verkürzt	-	-
Hauptstudie	-	für > 30'000 verkürzt	für < 30'000 verkürzt	für < 30'000 verkürzt	für > 30'000 verkürzt	(für > 30'000 verkürzt)	-

Abb. 36: Simultaner Einfluß von Alter, Hepatosplenomegalie (HSM) und initialer Leukozytenzahl auf den Verlauf der "ALL/AUL des Erwachsenen"

Abb. 36 faßt die Ergebnisse zur Verallgemeinerbarkeit von Prognosefaktoren zusammen.

In einigen Abschnitten des Krankheitsverlaufs spielen Prognosefaktoren eine entscheidende Rolle, wie z.B. für die Übergangswahrscheinlichkeit $P(P \rightarrow T | A, H, L)$ und die Verteilung der Verweildauern $Q(t; P \rightarrow T | A, H, L)$. Andere Kenngrößen des Modells scheinen von Prognosefaktoren eher unbeeinflusst zu sein oder der Effekt eines Faktors zeigt sich nicht wiederholt, z. B. $Q(t; KR_2 \rightarrow R | A, H, L)$. Inwiefern letztere Ergebnisse Zufallsbefunde sind, kann in einer wiederholten Auswertung überprüft werden, wenn die Patienten der Hauptstudie etwas länger unter Beobachtung standen. Bestätigen sich die gleichen Ergebnisse, so gibt es mehrere Interpretationsmöglichkeiten: Entweder produzieren beiden Studien Zufallsbefunde oder die Studien unterscheiden sich noch in anderer als bisher beschriebener Hinsicht. Insgesamt jedoch ist die Verallgemeinerbarkeit der Prognosefaktoren als befriedigend zu bewerten.

6. Das Programmpaket MAMOCK

Das Programmpaket MAMOCK wurde zur Analyse mathematischer Modelle chronischer Krankheitsverläufe konzipiert.

Es wurde an der Rechenanlage CDC Cyber 175 des Leibnitz-Rechenzentrums (LRZ) der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, München unter dem Betriebssystem NOS1 erstellt. MAMOCK ist ein interaktives Programmsystem, d.h. es steht mit dem Benutzer im Dialog. Die Vorteile von Dialogprogrammen sind:

- . Der Benutzer steuert den Programmablauf in Abhängigkeit seiner Fragestellung und der verfügbaren Zeit.
- . Bei aufgetretenen Fehlern wird der Benutzer aufgefordert, seine Eingabe zu überdenken und verändert zu wiederholen.
- . Der Benutzer kann in Abhängigkeit erhaltener (Zwischen-) Ergebnisse den Programmfortgang lenken.
- . Graphiken können auf dem Bildschirm dargestellt werden, bevor der Druck- oder Plotauftrag gegeben wird.

Von einer Implementierung im Stapelbetrieb (Batchversion) wurde deshalb abgesehen.

MAMOCK wurde in PASCAL, Version PASCAL 6000 Release 3, programmiert. Die Vorteile von PASCAL liegen in den guten Strukturierungsmöglichkeiten.

Allerdings wird gleichzeitig auf folgende Einschränkungen des implementierten Programms verwiesen:

- . Es sind mathematische Unterprogramme der LRZ-Bibliothek eingebunden.
- . In PASCAL 6000 werden - abweichend von Standard-PASCAL - dynamische Felder bereitgestellt. Auf solche wird in MAMOCK zurückgegriffen.
- . Das Betriebssystem NOS1 stellt ferner Segmentdateien bereit.
- . In Abhängigkeit der Wahl des Terminals oder Plotters ist bei einer Systemänderung mit Abweichungen zu rechnen.

Das Programmpaket MAMOCK besteht aus 6 voneinander unabhängigen Modulen. Diese Programmodule wurden von Studenten der Technischen Universität im Rahmen von Fortgeschrittenen-Praktika unter Anleitung von Herrn Professor Neiß und mir erstellt.

Mit ihnen können verschiedene Typen von stochastischen Modellen analysiert werden.

Die Programminhalte werden im folgenden bezüglich ihres Inhalts und ihrer Ausgabemöglichkeiten aufgelistet. Eine detaillierte Programmbeschreibung findet sich jeweils in den betreffenden Praktikaberichten (ISB-Bibliothek).

Die theoretischen Hintergründe wurden in den Kapiteln 3 und 4 diskutiert.

M A M O C K

PROGRAMMINHALTE

(STAND: 26.3.84)

AKZOH

- . TEST AUF STATISTISCHE UNABHAENGIGKEIT DER ZUSTAENDE
- . TEST AUF MARKOFF-KETTE 1.ORDNUNG
- . INFORMATIONSTEST ZUR BESTIMMUNG DER ORDNUNG EINER MARKOFF-KETTE NACH ANDERSON ET AL. ANH. MATH. STATIST. 28 (1977) 89-110 SOWIE CHATFIELD APPL. STATISTICS 22 (1973) 7-20
- . SCHAETZEN DER ERWARTETEN DAUER BIS ZUM ERREICHEN EINES ABSORBIERENDEN ZUSTANDES

AUSGABE:

- . TESTSTATISTIK, DAUER

SEMI-MARKOV

SCHAETZEN DER UEBERGANGSWAHRSCHEINLICHKEITEN UND VERWEIL DAUEREN EINES SEMI-MARKOFF-PROZESSES NACH LAGAKOS ET AL. BIOMETRIKA 65 (1978) 311-317

AUSGABE:

- . MATRIX DER UEBERGANGSWAHRSCHEINLICHKEITEN (UNILWEISE MIT STANDARDABWEICHUNG)
- . VERTEILUNG DER VERWEIL DAUEREN PRO ZUSTAND (UNILWEISE MIT STANDARDABWEICHUNG) (TAB., PRINTERGRAPHIK UND PLOT)

- . SCHÄTZEN DER ÜBERGANGSWAHRSCHENLICHKEITEN EINER MARKOFF-KETTE
- . SIMULATION VON KRAHNLEITVERLÄUFEN AUFGRUND DER GESCHÄTZTEN ÜBERGANGSMATRIX ODER AUFGRUND EINER VON BENUTZET ANGEZEIGTEN ÜBERGANGSMATRIX.
- . SKALIERUNG DER ZEITACHSE MOGLICH

AUSGABE:

- . ÜBERGANGSMATRIX
- . ANZAHL DER BEOBACHTETEN UND ERWARTETEN PATIENTEN PRO ZUSTAND IM ZEITVERLAUF (TAB. UND PRINTERGRAPHIK)

PLATO

BERECHNEN DER ZEITUNABHÄNGIGEN ÜBERGANGSINTENSITÄTEN MIT HILFE EINES LINEAREN GLEICHUNGSSYSTEMS.

AUSGABE:

- . BEOBACHTETE UND ERWARTETE HÄUFIGKEITEN SOWIE IHRE MAXIMALEN ABSOLUTEN BZW. RELATIVEN ABWEICHUNGEN (TAB., PRINTERGRAPHIK UND PLOT).

MARKOV

SCHÄTZEN ZEITABHÄNGIGER ÜBERGANGSWAHRSCHENLICHKEITEN (ÜBERGANGSINTENSITÄTEN) EINER MARKOFF-KETTE NACH AALÉN ET AL. SCAND. J. STATIST 7 (1980) 161-171

DIE ÜBERGANGSINTENSITÄTEN KÖNNEN MIT SAVAGE-STATISTIKEN VERGLICHEN WERDEN.

AUSGABE:

- . ANZAHL DER PATIENTEN PRO ZUSTAND IM ZEITVERLAUF (TAB. UND PRINTERGRAPHIKEN)
- . ÜBERGANGSINTENSITÄTEN PRO ZUSTAND (TAB. UND PRINTERGRAPHIK)
- . SAVAGE-STATISTIK

COXKAY

- . SCHÄTZEN DES EINFLUSSES VON KOVARIABLEN AUF DIE HAZARDFUNKTION NACH KAY COMMUNICATIONS IN STATISTICS 11 (1982) 1743-1756
- . SCHÄTZEN DER INDIVIDUELLEN, KOVARIABLENABHÄNGIGEN VERWEILDAUER

AUSGABE:

- . KOEFFIZIENTEN, STANDARDABWEICHUNG UND F-TEST DER KOVARIABLEN
- . VERTEILUNG DER VERWEILDauern UND KUMULIERTEN HAZARDFUNKTIONEN (PRINTERGRAPHIK UND PLOT)

Der gesamte Aufwand für die Identifizierung und Aufbereitung der Dateneingabe, die Kopplung der Programmmodule und die Konzeption des Steuerprogrammes mit der Möglichkeit, die Module im Dialog über eine Menueauswahl anzusprechen, betrug ca. 3 Mannmonate.

Erweiterungsmöglichkeiten von MAMOCK

MAMOCK wurde so konzipiert, daß es relativ leicht um neue Module erweiterbar ist.

Eingebaut werden können nur PASCAL-Hauptprogramme, die selbständig lauffähig sind.

Die folgenden Schritte sind dazu notwendig:

- 1) Der Sourcecode wird in der Datei MAMOCKS nach dem 10. Record eincopiert. (Neue Recordmarke nicht vergessen!)
- 2) In der Prozedur COMPILE den Parameter ANZ um 1 erhöhen
- 3) PASCAL-Procedure im Hauptprogramm MAMOCK einbauen und im Menü anbieten. CASE-Anweisung des Menüs verändern!
- 4) PASCAL-Procedure muß auf FILE MAMPROC die folgenden Eintragungen vornehmen:

SET(R1=0)

Aufruf des Programmes im Betriebssystem

- 5) Über die Datei COMM (Rewrite nicht vergessen) können dem neuen Programm Informationen übergeben werden:

TITEL	
ZEITE	
ZUBEZ	ABCDTZ
ABSORB	11
NZUST	6
SAVAGE	Gefundene Übergänge Lexikographisch
MZEIT	Maximale Beobachtungsdauer
MUEZEIT	Maximale Verweildauer in einem Zustand
ZUNAM	Namen für jeden Zustand

Programmausführung

Das Programm-System MAMOCK besteht aus 11 Hauptprogrammen, die über CCL-Prozeduren auf Betriebssystemebene verbunden sind. Das Programmsystem ist verteilt auf die folgenden Dateien:

Inhalt	TB012AA	Access	Name	Pru	Name auf MB CP0072
Source-Code	TB012AA	DIR	MAMOCKS	1112	SOURCE
Binär-Code	TB012AA	DIR	MAMOCKB	2051	OBJEKT
Listing	TB012AA	DIR	MAMOCKL	1703	LISTING
Prozeduren	U7X6102	INDIR	MAMOCK	62	PROC

Es ist stets darauf zu achten, daß diese Dateien vorhanden sind.

Die Datei MAMOCK auf der TB012AA U7X6102 enthält die Prozeduren, die die Benutzung des Programmes ermöglichen. Sollte sie aus irgendeinem Grund gelöscht worden sein, so existiert ein Lochkartenstapel, der sie wieder anlegt.

Die folgenden Prozeduren können benutzt werden:

- MAMOCK:

Prozedur MAMOCK startet das Programmsystem.

AUFRUF:

```
>GET,MAMOCK/UN=U7X6102
>GET,PATIENTENDATEI
>BEGIN,MAMOCK,MAMOCK,PATIENTENDATEI
```

Nach Beendigung des Programmlaufes übernimmt diese Prozedur das Weiterleiten der Listings und Plotdateien zu den geeigneten Geräten. Alle Ausgaben werden mit dem BANNID MAMOCK zum Drucker geschickt und stehen außerdem auf der lokalen Datei LISTE zur Verfügung.

- COMPILE:

Diese Prozedur übersetzt das gesamte Programmsystem neu und schreibt den Objektcode und das Listing auf die dafür vorgesehenen Dateien.

AUFRUF:

```
>GET, MAMOCK/UN=U7X6102
>BEGIN,COMPILE,MAMOCK
```

- WRITE:

Die Prozedur WRITE schreibt die 4 MAMOCK-Dateien auf Magnetband CP0072 (SUBMIT-Job wird abgeschickt)

AUFRUF:

```
>GET,MAMOCK/UN=U7X61AB
>BEGIN,WRITE,MAMOCK
```

- READ:

Diese Prozedur liest die 4 MAMOCK-Dateien vom Band. Es muß vorher gewährleistet sein, daß die Dateien public im WRITE-MODUS auf den richtigen Benutzernummern stehen:

AUFRUF:

```
>GET, MAMOCK/UN=U7X6102
>BEGIN,READ,MAMOCK
```

- DIAREAD:

Die Prozedur DIAREAD liest im Dialog den Binärcode vom Band. Sie wird benutzt, falls die 3 großen MAMOCK-Dateien nicht auf Platte stehen (Platzmangel). Es kann einige Zeit dauern, bis der Operator das Band einlegt.

AUFRUF:

```
>GET,MAMOCK/UN=U7X6102
>BEGIN,DIAREAD,MAMOCK
```

Eingabedatei:

Bei allen Dateien sind die Zeiten auf den Studienbeginn bezogen. Die Patientendateien können von Magnetband oder Lochkartenstapel auf Platte geschrieben werden. In den seltensten Fällen wird die Datenerfassung direkt auf Platte erfolgen.

Die maximale Anzahl von Zuständen ist 10 und die maximale Anzahl von Einflußgrößen beträgt derzeit 20.

Mögliche Formate der Datendatei:

PLADA:

4 9 0 75 129 0 130

MARDA:

AB:4 BD:9 DE:75 EZ:129

COXDA:

AB:4 BD:9 DE:75 EZ:129 * 0 2 3 66 4 9 134 32 2 * 1111

Das Programm kann immer auf die Dateien PLADA und MARDA zugreifen. Die Datei COXDA wird nur erstellt, falls der Datensatz Einflußgrößen enthält.

7. Diskussion

7.1 Methodisches Vorgehen

Stochastische Modelle zur Analyse von Krankheitsverläufen sind aus folgender Erfahrung heraus formuliert worden: Der Krankheitsverlauf eines einzelnen Patienten stellt eine Folge von unvorhersehbaren Ereignissen dar, während er bei einer Gruppe von Patienten eine deutliche Tendenz von Regelmäßigkeiten erkennen lassen kann.

Die Konstruktion des Modells basiert auf zahlreichen simplifizierenden Annahmen der klinischen Erfahrung: Es muß ein Startpunkt im Verlauf definiert werden. Meist wird dazu der Zeitpunkt der Diagnosestellung herangezogen, als operationaler Zeitpunkt für den Beginn eines Krankheitsverlaufs. Durch die individuellen Patientencharakteristika bei Diagnosestellung kann der interindividuellen Variabilität des Ausgangsbefundes begegnet werden.

Außerdem hängt die mathematische Formulierung des Modells von den Gesetzmäßigkeiten ab, die den Krankheitsverläufen unterliegen. Allerdings ist ein sehr aufwendiges Modell oft nicht notwendig, da Verteilungsannahmen approximativ erfüllt sind und bereits eine einfache Formulierung die Fragestellung ausreichend beantwortet.

Sind beliebige Übergänge nur zu bestimmten Zeitpunkten bzw. nach einer exponentialverteilten Verweildauer möglich, so können gut strukturierte Modelle (Markoff-Ketten und -Prozesse) angewendet werden. Diese sind jedoch nicht bei beliebigen Verteilungen der Verweildauern anwendbar. Sind für die Verweildauern beliebige Verteilungen möglich, bieten sich Semi-Markoff-Prozesse an, die die günstigen Eigenschaften "gute Strukturierung" und "beliebige Verteilungen" vereinigen. Diesen Vorzügen steht ein gravierender Nachteil beim Berechnen der Modellgrößen gegenüber: Bereits bei geringer Dimension des Zustandsraumes ist i.a. eine sehr große Zahl von Parametern zu schätzen und damit hohe Anforderungen an das statistische Datenmaterial zu stellen.

In der Literatur finden sich tatsächlich wenige Anwendungen von Semi-Markoff-Prozessen auf Krankheitsverläufe bösartiger Neubildungen (Weiss and Zelen 1965, Lagakos et al. 1978, Thurmayer et al. 1981).

Insgesamt scheint die Verbreitung solcher Modelle bisher nicht groß zu sein. Woran mag das, außer dem genannten statistischen Problem, liegen?

Die statistischen Programmsysteme, die in der Routine verwendet werden, bieten nur marginale Unterstützung.

Manchmal scheint die oft gering ausgeprägte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Klinik und Biometrie eine erfolgversprechende Modellentwicklung zu verhindern.

Die meisten Kritiker verweisen jedoch auf die oft fehlenden Aussagen zur Präzision und Validität der Modelle. Deshalb wurde im Stufenplan zur Entwicklung und Anwendung stochastischer Modelle diesen Punkten besondere Beachtung geschenkt.

Man kann hoffen, daß die Akzeptanz und damit der Einsatz solcher Modelle steigt, wenn eine hohe Genauigkeit und Allgemeingültigkeit für das jeweilige Modell angenommen werden darf.

Die Problematik der Allgemeingültigkeit ist allgemein für die Analyse von Prognosefaktoren bekannt. In einem Datenkollektiv werden bestimmte Merkmale als bedeutsam für die Prognose erkannt, in einem anderen Datensatz sind sie ohne Einfluß.

Dies gilt bei der Analyse von Krankheitsverläufen mit Modellen unter Berücksichtigung von Prognosefaktoren gleichermaßen und noch in weiterer Hinsicht: Bei der Bewertung der prognostischen Faktoren für die einzelnen Zustände und Übergänge ist zu bedenken, daß es sich dabei um sogenannte bedingte prognostische Faktoren handelt. Ist z.B. das Alter für die Verweildauer in Remission von prognostischer Bedeutung, so gilt das nur für die Patienten, die überhaupt in Remission gekommen sind. Weiter kann die Allgemeingültigkeit der Prognosefaktoren nur für solche Kollektive erwartet werden, die unter vergleichbaren Bedingungen nach dem gleichen Therapieschema behandelt werden, wie das Patientenkollektiv, aus dem die prognostische Wertigkeit der Faktoren berechnet wurde.

7.2 Diskussion des Modells für den Krankheitsverlauf der "ALL/AUL des Erwachsenen"

Die Modellstruktur spiegelt die klinischen Beobachtungen genau wider. Die Anwendung des Modells auf die Daten läßt eine hohe Präzision erkennen und die berechneten Modellgrößen stimmen mit der Literatur überein, sofern davon überhaupt Angaben publiziert sind. Die Verallgemeinerungsfähigkeit des Modells ist recht hoch, wie an zwei unabhängigen Patientenkollektiven gezeigt werden konnte. Langfristig wird es notwendig werden, das Modell um einen Zustand "geheilt" zu erweitern, da sich die Therapieergebnisse im Laufe der Zeit dramatisch verbessern.

Werden Kovariable in den Modellen berücksichtigt, zeigen sich unterschiedlich gute Übereinstimmungen. Die Kovariablen Alter, initiale Leukozyten und Hepatosplenomegalie gehen bei Pilot- und Hauptstudie gleichsinnig bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit in die Übergangswahrscheinlichkeiten ein. Der Einfluß dieser Kovariablen geht in die Verteilungen der Verweildauern in Pilot- und Hauptstudie zum Teil mit unterschiedlicher Gewichtung ein. Wie eine Durchsicht der medizinischen Fachliteratur ergibt, zeigen sich solche Effekte wiederholt: Merkmale sind von hoher prognostischer Bedeutung in einem Patientenkollektiv, in einem vergleichbar anderen kann der Einfluß nicht gezeigt werden. Alleine durch weitere Studien werden im allgemeinen diese Fragen geklärt werden können.

Insgesamt scheint das konzipierte Modell den klinischen Verlauf der ALL/AUL der Erwachsenen sehr gut wiederzugeben und damit eine nähere Betrachtungsweise der Gesetzmäßigkeiten zu gewährleisten.

7.3 Ausblick

Bei manchen Krankheitsverläufen sind Informationen über den Zustand, in dem sich ein Patient befindet, nur zu bestimmten Zeitpunkten zu gewinnen, z.B. in Abhängigkeit der Nachsorgegewohnheiten der Klinik. Kay (1983) zeigt z.B. beim Markoff-Prozeß eine Möglichkeit der Interpolation für die Berechnung der Modellgrößen auf.

Weiter erlaubt Kay in Markoff-Prozessen die Berücksichtigung von Übergängen, die zurückliegende Zustände wieder erreichen. Im Modell ALL/AUL sind Progression und Rezidiv zwei unabhängige Zustände. Es sind auch Situationen denkbar, in denen diese Differenzierung nicht nötig ist und damit ein rekursiver Zustand möglich wird.

Eine Alternative zu den oben beschriebenen Modellformulierungen ist: Die Verweildauern in einem Zustand werden in Abhängigkeit der Verweildauern in den zurückliegenden Zuständen modelliert, das bedeutet, genauso wie Kovariable in den Verweildauern berücksichtigt werden, werden zurückliegende Verweildauern einbezogen.

Nicht homogene stochastische Prozesse werden von Aalen et al. (1980), Mau (1983) und Commenges et al. (1984) im Anwendungsbereich der Medizin diskutiert.

In die Definition von Zuständen können nicht nur Befunde aus Labor, Histologie u.a. eingehen, sondern z.B. auch die Lebensqualität oder die Leistungsfähigkeit der Patienten (Neiß et al. 1981, Wagner 1984).

Die Anwendungen stochastischer Modelle sind nicht auf bösartige Neubildungen beschränkt. Für Verläufe von psychiatrischen Erkrankungen (Marshall 1955), Lungentuberkulose (Alling 1959) und Verläufe von Patienten, die für eine Herztransplantation vorgesehen sind (Kay 1982) sind gleichermaßen Modelle bekannt.

8. Zusammenfassung

Krankheitsverläufe bösartiger Neubildungen können als eine Aufeinanderfolge verschiedener Krankheitsstadien (z.B. Progression, Remission, Rezidiv und Tod) betrachtet werden. Üblicherweise wird die Dauer von Diagnosestellung bis zum Eintritt eines dieser Ereignisse unabhängig voneinander analysiert. Diese univariate Betrachtungsweise läßt außer acht, daß die Ereignisse (Stadien) voneinander abhängen und in einer zeitlichen Beziehung zueinander stehen. Durch die Anwendung stochastischer Modelle auf solche Krankheitsverläufe kann den Abhängigkeiten der Ereignisse Rechnung getragen werden. Die Kenntnisse der Modellgrößen (Übergangswahrscheinlichkeiten und Verweildauern) erlauben eine nähere Betrachtungsweise des Krankheitsgeschehens, sie ermöglichen Beziehungen zwischen Patientencharakteristika und den Ereignissen im Verlauf zu berücksichtigen und Gesetzmäßigkeiten abzuleiten. Daraus können schließlich Vorhersagen für einzelne Patienten getroffen werden. Diese Arbeit versucht einen Beitrag zur Weiterentwicklung und Anwendung stochastischer Modelle zu leisten:

In der Arbeit werden die bereits publizierten Anwendungen von stochastischen Modellen auf Krankheitsverläufe bösartiger Neubildungen systematisch beschrieben und mit ihren wesentlichen Charakteristika tabellarisch zusammengestellt.

Um eine breitere Anwendung stochastischer Modelle zu erleichtern, wird das methodische Vorgehen durch einen Stufenplan systematisiert. Dabei werden die einzelnen Schritte der Modellformulierung, der Berechnung der Modellgrößen und der Validierung des Modells ausführlich behandelt. Bisher wird zwar auf einzelne Punkte auch in der Literatur detailliert eingegangen (mathematische Formulierung), wichtige Schritte werden in der Literatur jedoch nur am Rande erwähnt (Definition der Zustände) oder ganz übergangen (Präzision und Möglichkeit der Generalisierung des Modells). Deshalb wird eine systematische Vorgehensempfehlung in Form eines Stufenplans entwickelt, der alle Schritte berücksichtigt.

Anhand der Daten der multizentrischen BMFT-Therapiestudie "Akute lymphatische und akute undifferenzierte Leukämie (ALL/AUL) des Erwachsenen" wird der Stufenplan zur Modellierung des Krankheitsverlaufs erprobt. Initiale Patientencharakteristika werden sowohl in den Verteilungsfunktionen der Verweildauern als auch in den Übergangswahrscheinlichkeiten berücksichtigt. Besondere Beachtung findet die Frage der Präzision und Verallgemeinerungsfähigkeit des Modells.

Zur Unterstützung der zum Teil aufwendigen Berechnungen solcher Modelle wird das Programmpaket MAMOCK konzipiert und entwickelt. Es erlaubt dem Anwender ohne große EDV-Kenntnisse Analysen verschiedener Modelltypen im Dialog mit dem Rechner vorzunehmen. Weitere ergänzende Programm-Module können leicht hinzugefügt werden.

Die Ergebnisse der Arbeit weisen darauf hin, daß die Anwendung eines stochastischen Modells eine umfassendere Betrachtung des Verlaufs der akuten Leukämie ermöglicht als die üblichen statistischen Verfahren. Damit können aufgrund der initialen Patientencharakteristika Vorhersagen getroffen werden, die zum einen den erwarteten Verlauf nach Diagnosestellung und zum anderen den zukünftigen Verlauf nach Eintreten eines Ereignisses während der Krankheit betreffen. Diese Kenntnisse können dem Kliniker eine validere Basis für individuelle Therapieentscheidungen geben.

Es besteht die Hoffnung, daß ähnlich positive Erfahrungen auch für Krankheitsverläufe anderer Diagnosen gewonnen werden können, und auch in anderen Bereichen ein begrenzter Fortschritt für die Prognostik erreicht werden kann.

9. Literaturverzeichnis

Aalen, O.O.; Borgan, O.; Keiding, N.; Thormann, J.:
Interaction between history events. Non parametric
analysis for prospective and retrospective data in the
presence of censoring.
Scand. J. Statist. 7 (1980) 161-171

Alling, D.W.:
The after-history of pulmonary tuberculosis:
A stochastic model.
Biometrics 14 (1958) 527-547

Anderson, T.W.; Goodman, L.A.:
Statistical inference about Markov chains.
Ann. Math. Statist. 28 (1957) 89-110

Armitage, P.:
The comparison of survival curves.
J. Roy. Statist. Soc. A 122 (1959) 279-300

Baccarani, M.; Corbelli, G.; Amadori, S.; Drenthe-Schock, A.;
Willemze, R.; Meloni, G.; Cardozo, P.L.; Haanen, C.;
Mandelli, F.; Tura, S.:
Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: Prognostic
features and outcome of therapy. A study of 293 patients.
Blood 60 (1982) 677-684

Barron, B.A.; Richart, R.M.:
A statistical model of the natural history of cervical
carcinoma I, II.
J. Nat. Cancer Inst. 41 (1968) 1343-1353, 45 (1970) 1025-1030

Beck, G.J.:
Stochastic survival models with competing risks and
covariates.
Biometrics 35 (1979) 427-438

Beck, G.J.; Chiang, C.L.:
On maximum likelihood solutions for exponential survival
models.
Biom. J. 23 (1981) 451-459

Begemann, H.:
Praktische Hämatologie.
Stuttgart: Thieme Verlag (1977)

Begg, C.B.; Larson, M.:
A study of the use of the probability-of-being-in-response
function as a summary of tumor response data.
Biometrics 38 (1982) 59-66

- Brandman, J.; Bukowski, R.M.; Greenstreet R. et al.:
Prognostic factors affecting remission, remission duration,
and survival in adult acute nonlymphatic leukemia.
Cancer 44 (1979) 1062-1065
- Brun, B.; Vernant, J.P.; Tulliez, M. et al.:
Acute non myeloid leukaemia in adults.
Scand. J. Haematol. 24 (1980) 29-41
- Cavalli, F.; Hartmann, H.; Tschopp, L.; Sauter, C. und
Alberts, P.:
Therapieresultate und prognostische Faktoren bei der
akuten lymphatischen Leukämie.
Schweiz. Med. Wochenschr. 107 (1977) 1361-1366
- Chatfield, C.:
Statistical inference regarding Markov chain models.
Applied Statistics 22 (1973) 7-20
- Commenge, D.; Barberger-Gateau, P.; Dartigues, J.F.;
Loiseau, P.; Salomon, R.:
A non-homogeneous Markov chain model for follow-up studies
with application to epilepsy.
Meth. Inform. Med. 23 (1984) 109-114
- Cox, D.R.:
Regression models and life-tables (with discussion).
J. Roy. Statist. Soc. B 34 (1972) 187-220
- Cox, D.R.:
Analysis of binary data.
London: Methuen & Co., Ltd. 1970
- Elandt-Johnson, R.C.; Johnson, N.L.:
Survival models and data analysis.
New York: Wiley and Son, 1980
- Fahrmeir, L.; Kaufmann, H.; Ost, F.:
Stochastische Prozesse: Eine Einführung in Theorie
und Anwendungen.
München: Hanser Verlag, 1981
- Fischer, J. (Hrsg.):
Taschenbuch der Onkologie
München: Urban & Schwarzenberg 1983
- Fix, E.; Neyman, J.:
A simple stochastic model of recovery, relapse, death, and
loss of patients.
Human Biology 23 (1951) 205-240
- Fleming, T.R.; O'Fallon, J.R.; O'Brien, P.C.; Harrington, D.P.:
Modified Kolmogorov-Smirnov test procedures with applications
to arbitrarily right-censored data.
Biometrics 36 (1980) 607-626

Greaves, M.F.; Janossy, G.; Peto, J.; Kay, H.:
Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic
leukemia in children: Their relationship to presentation,
features, and prognosis.

Br. J. Haematol. 48 (1981) 179-197

Haghighi, M.; Murphy, M.L.; Tau, C.C. et al.:

A long-term clinical follow-up of children with acute
lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy
regimens.

Cancer 46 (1980) 242-252

Henderson, E.; Scharlan, C.; Cooper, M.R. et al.:

Combination chemotherapy and radiotherapy for acute
lymphocytic leukemia in adults: Results of CALGB Protocol 7113.
Leukemia Research 3 (1979) 395-407

Hoelzer, D.; Thiel, E.; Löffler, H.; Büchner, Th.; Messerer, D.
for the German Multicentre ALL/AUL Study Group:

Multicentre pilot study for therapy lymphoblastic and acute
undifferentiated leukemia in adults.

Haematology and Blood Transfusion 28 (1983) 36-40

Hoelzer, D.; Thiel, E.; Löffler, H.; Bodenstein, H.; Plaumann, L.;
Büchner, Th.; Urbanitz, D.; Koch, P.; Heimpel, H.; Engelhardt, R.;
Müller, U.; Wendt, F.C.; Sodomann, H.; Rühl, H.; Herrmann, F.;
Kaboth, W.; Dietzfelbinger, H.; Pralle, H.; Lunscken Ch.;
Hellriegel, K.P.; Spors, S.; Nowrousian, M.; Fischer, J.; Fülle, HH.;
Mitrou, P.; Pfreundschuh, M.; Görg, Ch.; Emmerich, B.; Queisser, W.;
Meyer, P.; Labedzki, L.; Essers, U.; König, H.; Mainzer, K.;
Fritze, D.; Messerer, D.; Zwingers, Th.:

Multizentrische Therapiestudie akute lymphatische Leukämie (ALL)
und akute undifferenzierte Leukämie (AUL) des Erwachsenen.

Verh. Dtsch. Krebsges. 4 (1983) 723-731

Hoelzer, D.; Thiel, E.; Löffler, H.; Bodenstein, H.; Plaumann, Th.;
Urbanitz, D.; Koch, P.; Heimpel, H.; Engelhardt, R.; Müller, U.;
Wendt, F.C.; Sodomann, H.; Rühl, H.; Herrmann, F.; Kaboth, W.;
Dietzfelbinger, H.; Pralle, H.; Lunscken, Ch.; Hellriegel, K.P.;
Spors, S.; Nowrousian, M.R.; Fischer, J.; Fülle, HH.; Mitrou, P.;
Pfreundschuh, M.; Görg, Ch.; Emmerich, B.; Queisser, W.;
Meyer, P.; Labedzki, L.; Essers, U.; König, H.; Mainzer, K.;
Herrmann, R.; Messerer, D.; Zwingers, Th.:

Patientenrekrutierung und Ergebnisse einer Vorphasenstudie
zur Therapie der akuten lymphatischen Leukämie und der akuten
undifferenzierten Leukämie des Erwachsenen.

Onkologie 6 (1983) 170-174

Hoelzer, D.; Thiel, E.; Löffler, H.; Bodenstein, H.; Plaumann, L.;
Büchner, Th.; Urbanitz, D.; Koch, P.; Heimpel, H.; Engelhardt, R.;
Müller, U.; Wendt, F.C.; Sodomann, H.; Rühl, H.; Herrmann, F.;
Kaboth, W.; Dietzfelbinger, H.; Pralle, H.; Lunscken, Ch.;
Hellriegel, K.P.; Spors, S.; Nowrousian, M.R.; Fischer, J.;
Fülle, H.H.; Mitrou, P.; Pfreundschuh, M.; Görg, Ch.; Emmerich, B.;
Queisser, W.; Meyer, P.; Labedzki, L.; Essers, U.; König, H.;
Mainzer, K.; Fritze, D.; Messerer, D.; Zwingers, Th.:
Intensified therapy in acute lymphatic and acute undifferentiated
leukemia in adults.
Blood 64 (1984) 38-47

Hosmer, D.W.; Wang, C.-Y.; Lemeshow, S.:
Stepwise logistic regression using maximum likelihood
estimation.
Biostatistics Technical Report, Division of Public Health,
School of Health Sciences.
University of Massachusetts (1977)

Jesdinsky, H.J.:
Planung einer Studie.
In: Arzneimittelprüfung durch den niedergelassenen Arzt,
(G. Füllgraff, H. Kewitz, Hrsg.) Stuttgart: Gustav Fischer
(1979) 44-51

Kay, R.:
The analysis of transition times in multistate stochastic
processes using proportional hazards regression models.
Communications in Statistics 11 (1982) 1743-1756

Kay, R.; Schumacher, M.:
Unbiased assessment of treatment effects on disease
recurrence and survival in clinical trials.
Statistics in Medicine 2 (1983) 41-58

Kay, R.:
A markov model for analysing cancer markers and disease
states in survival studies.
Unveröffentlichtes Manuskript (1983)

Keating, M.J.; Smith, T.L.; Gehan, E.A. et al.:
A prognostic factor analysis for the use in development
of predictive models for response in adult acute leukemia.
Cancer 50 (1982) 457-465

Lagakos, S.W.:
A stochastic model for censored survival data in the
presence of an auxiliary variable.
Biometrics 32 (1976) 551-559

Lagakos, S.W.; Sommer, C.J.; Zelen, M.:
Semi-Markov-model for partially censored data.
Biometrika 65 (1978) 311-317

Lister, T.A.; Whitehouse, J.M.A.; Beard, M.E.J.; Brearly, R.L.; Wrigley, P.F.M.; Oliver, R.T.D.; Freeman, J.E.; Woodruff, R.K.; Malpas, J.S.; Paxton, A.M.; Crowther, D.:
Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in adults.

Brit. Med. J. 1 (1978) 199-203

Marshall, A.W.; Goldhammer, H.:

An application for Markov processes to the study of the epidemiology of mental disease

J. AM. STAT. ASSOC. 50 (1955) 99-129

Mau, J.:

Time-dependent markov illness-death processes with covariates
Vortrag im Biometrischen Seminar der ROeS, Basel, 26.-30.9.1983

Messerer, D.; Hasford, J.; Hoelzer, D.; Neiß, A.:

Validierung von Prognosefaktoren.

Onkologie 6 (1983) 223-224

Myers, L.E.; Paulson, D.F.; Berry, W.R.; Cox, E.B.;

Laszlo, J.; Stanley, W.:

A time-dependent statistical model which relates current clinical states to prognosis: application to advanced prostatic cancer.

J. Chron. Dis. 33 (1980) 491-499

Neiß, A.; Wagner, R.; Potthoff, P.C.; Keim, H.:

Mathematische Modelle zur Prognose des Krankheitsverlaufes von Patienten mit malignen Hirntumoren.

In: Maligne Hirntumore. Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie, (P.C. Potthoff, W. Schreml, Hrsg.)

Bern: Hans Huber Verlag (1981) 75-77

Prentice, R.L.; Kalbfleisch, J.D.; Peterson, A.V.;

Flournoy, N.; Farewell, V.T.; Breslow, N.E.:

The analysis of failure times in the presence of competing risks.

Biometrics 34 (1978) 541-554

Riehm, H.; Gadner, H.; Henze, G.; Langermann, H.J.;

Odenwald, E.:

The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976.

Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2 (1980) 299-306

Smith, T.L.; Gehan, E.A.; Keating, M.J.; Freireich, E.:

Prediction of remission in adult acute leukemia.

Cancer 50 (1982) 466-472

Starmar, C.F.; Lee, K.L.; Harrell, F.E.; Rasati, R.A.:

On the complexity of investigating chronic illness.

Biometrics 36 (1980) 333-335

Swamy, R.J.R.:
Sequential comparison of two markov chains.
Biometrika 70 (1983) 293-296

Tautu, P.:
Controlled illness processes with incomplete information
a re-examination of the basic hypothesis in constructing
stochastic models for clinical research.
In: Clinical trials in 'early' breast cancer,
(H.R. Scheurlen et al., Hrsg.) Berlin-Heidelberg-New York:
Springer (1979) 243-280

Thurmayr, R.; Neiß, A.; Sintermann, R.:
Analyse des Krankheitsverlaufs bei Prostatakarzinompatienten.
In: Nachsorge und Krankheitsverlaufsanalyse, (L. Horbach,
C. Dahme, Hrsg.) Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1981) 82-87

Überla, K.K.; Schreiber, M.A.:
Statistische Instrumente zur ärztlichen Prognostik.
Internist 22 (1981) 124-130

Wagner, R.:
Mathematische Modelle zur Darstellung der Prognose bei
Glioblastoma Multiforme.
Technische Universität München: Dissertation (1984)

Weiss, G.H.; Zelen, M.:
A semi-Markov-model for clinical trials.
J. Appl. Prob. 2 (1965) 269-285

Wu, S.-C.:
A semi-Markov-model for survival data with covariates.
Math. Biosciences 60 (1982) 197-206

Buchstabe Buchstabe: Verweildauer ab Studienbeginn
(z.B. CE:66 Verweildauer seit Beginn bis zum Eintritt des
Rezidivs)

1:Geschlecht (0=m, 1=w) 2:morphologische Diagnose (0=ALL, 1=AUL)
3:immunologischer Subtyp (0=c-ALL, 2=T-ALL, 3='Null'-ALL, =k.A.)
4:Alter (0= 35, 1= 35), 5:Alter (kontinuierlich),
6:Milzvergrößerung (0=nein, 1=ja), 7:Lebervergrößerung (0=nein, 1=ja)
8:Hepatosplenomegalie (0=nein, 1=ja), 9:Lymphknotenvergrößerung
(0=nein, 1=ja), 10:Blutung (0=nein, 1=ja), 11:Infekte (0=nein, 1=ja)
12:ZNS-Befall (0=nein, 1=ja), 13:(0= 10.000, 1=10.000-50.000,
2= 50.000/mm³), 14:ln (Leukozyten), 15:Blaseninfiltration im
Knochenmark (kontinuierlich), 16:Risikogruppe (0=low, 1=high, 2=k.A.)
17:Studie (0=PILOT, 1=Baupt), 18:Patientenidentifikation

[illegible]

AC:4	CE:70	ET:130	* 1 0 2 0 32 1 1 1 1 0 0 0 1 09.866	64 1 0	*2500210
AT:9			* 1 0 0 1 50 1 1 1 1 0 1 1 0 1 10.060	84 1 0	*2500110
AB:16	BT:60		* 1 0 0 0 26 0 1 0 0 1 0 0 0 1 09.425	22 0 0	*2401310
AC:5	CZ:151		* 0 0 2 0 17 1 1 1 1 1 0 0 0 1 09.597	92 1 0	*2401100
AC:5	CE:28	ET:57	* 0 0 0 0 17 0 0 0 0 1 0 0 0 1 10.094	96 0 0	*2401000
AC:5	CE:50	ET:66	* 0 0 0 0 16 1 1 1 1 0 0 0 0 2 10.771	94 1 0	*2400700
AC:6	CZ:177		* 1 0 0 0 18 0 0 0 0 0 0 0 0 0 08.455	33 0 0	*2400810
AC:5	CE:47	ET:50	* 0 1 2 0 16 1 1 1 1 0 1 0 0 1 09.518	88 1 0	*2400500
AB:11	BT:18		* 0 1 2 0 34 1 1 1 1 0 1 0 2 12.725	97 1 0	*2400300
AT:3			* 1 1 0 0 34 1 0 0 0 1 0 0 0 1 10.086	91 0 0	*2400210
AC:4	CE:30	ET:38	* 1 0 1 1 40 0 0 0 0 0 0 0 0 2 12.380	99 2 0	*2300410
AC:12	CE:57	ET:85	* 0 0 0 0 15 1 1 1 1 1 0 0 0 2 12.032	100 1 0	*2300300
AC:13	CE:108	CZ:132	* 1 0 0 0 30 1 0 0 0 0 0 0 0 1 09.785	95 2 0	*2300210
AB:6	BD:6	DZ:139	* 0 1 0 0 29 1 0 0 0 1 0 0 0 2 10.474	100 2 0	*2300100
AB:6	BT:27		* 0 0 0 1 40 1 1 1 0 0 0 0 1 09.393	10 1 0	*2200200
AC:3	CZ:214		* 0 1 1 52 0 1 0 0 1 0 1 0 1 10.204	81 2 0	*2200100
AB:6	BD:22	DE:81	* 1 0 1 55 0 1 0 0 0 0 0 0 1 12.182	91 2 0	*2100910
AB:8	DZ:33		* 0 0 0 0 16 1 1 1 0 0 0 0 2 11.550	96 1 0	*2100800
AB:6	BD:20	DE:51	* 0 0 0 0 21 1 0 0 0 0 0 1 1 12.082	96 1 0	*2100700
AC:6	CZ:121		* 1 0 0 0 29 1 1 1 1 1 0 0 2 11.043	85 1 0	*2100610
AB:5	DZ:118		* 0 0 0 0 35 1 1 1 1 1 0 0 2 12.359	96 1 0	*2100100
AB:5	BD:7	DZ:78	* 1 1 0 0 30 0 0 0 0 0 0 1 0 07.723	90 0 0	*2000710
AC:4	CZ:121		* 1 1 0 1 19 0 0 0 0 0 0 0 0 07.972	2 2 0	*2000610
AC:6	CZ:142		* 1 0 0 0 21 0 0 0 0 1 0 0 0 08.975	68 0 0	*2000510
AC:5	CE:67	ET:116	* 0 0 0 0 20 1 0 0 0 0 0 0 1 10.258	90 2 0	*2000400
AB:6	BT:23		* 1 0 0 0 16 1 1 1 0 0 1 0 0 07.650	6 2 0	*2000310
AB:5	BD:11	DE:33	* 0 0 0 1 39 0 0 0 0 0 0 0 2 10.457	1 0 0	*2000200
AB:5	BD:15	DE:21	* 1 0 0 1 46 0 1 0 1 1 0 0 1 09.406	90 2 0	*2000110
AC:4	CZ:178		* 0 1 0 0 20 0 0 0 0 0 0 1 0 07.496	58 2 0	*1800100
AT:8			* 0 0 0 0 31 0 0 0 0 0 1 1 0 08.444	7 0 0	*1700500
AT:7			* 1 0 0 0 20 1 1 1 0 0 0 0 07.208	20 0 0	*1700410
AB:5	BT:84		* 0 0 0 0 15 0 0 0 0 0 1 0 0 08.775	32 0 0	*1700300
AC:9	CZ:122		* 1 0 0 0 20 0 0 0 0 0 0 1 0 07.313	0 0 0	*1700210
AC:6	CE:32	ET:58	* 0 0 1 0 18 1 0 0 0 1 1 0 1 13.013	82 1 0	*1602400
AC:6	CZ:207		* 0 0 0 0 17 1 1 1 1 0 0 0 2 12.240	87 2 0	*1602300
AC:7	CE:71	ET:80	* 0 1 0 0 24 1 1 1 1 1 0 0 2 10.516	93 1 0	*1602100
AB:4	ET:121		* 0 1 1 45 0 0 0 0 0 1 1 1 08.102	32 2 0	*1602000
AC:7	CE:51	ET:97	* 1 1 0 1 17 1 1 1 1 1 0 0 0 07.070	42 2 0	*1601910
AB:9	BD:21	DE:30	* 1 1 2 0 25 1 1 1 1 0 1 0 1 09.576	83 1 0	*1601810
AB:6	BD:11	DE:24	* 1 0 0 0 18 1 1 1 1 1 0 0 0 08.923	55 0 0	*1601710
AT:3			* 1 1 0 2 1 45 1 1 1 1 0 1 0 0 08.039	5 2 0	*1601610
AT:1			* 0 1 1 49 1 0 0 1 1 0 0 1 09.367	99 1 0	*1601500
AC:4	CE:55	ET:68	* 0 0 0 0 19 1 1 1 1 0 1 0 1 09.445	60 2 0	*1601400
AC:6	CZ:117		* 0 0 2 0 34 0 1 0 0 0 1 0 0 08.616	48 0 0	*1601300
AC:8	CZ:116		* 0 1 0 1 19 1 0 0 0 0 1 0 0 08.537	57 1 0	*1601200
AB:8	BT:27		* 0 0 0 0 34 0 0 0 0 1 1 0 0 2 13.337	66 2 0	*1601100
AC:7	CE:64	ET:70	* 1 0 0 1 48 0 0 0 0 0 1 0 0 08.594	83 2 0	*1601000
AC:8	CE:75	ET:148	* 0 0 1 0 29 1 1 1 1 0 0 0 2 12.388	10 2 0	*1600910
AC:7	CZ:176		* 0 1 1 0 29 0 1 0 0 0 1 0 0 07.676	85 1 0	*1600800
AC:6	CZ:210		* 0 0 0 0 23 0 1 0 1 1 0 0 2 12.824	41 0 0	*1600700
AC:9	CE:129	ET:241	* 1 0 0 0 16 0 0 0 0 0 1 0 0 09.105	90 2 0	*1600600
AC:5	CE:99	ET:162	* 0 1 0 0 31 0 0 0 0 0 1 0 0 08.161	79 2 0	*1600510
AC:7	CZ:207		* 0 0 0 0 20 1 0 1 0 1 0 0 0 08.582	5 2 0	*1600400
AC:7	CE:45	ET:103	* 0 1 2 1 51 0 1 1 0 0 0 0 2 10.851	0 2 0	*1600300
AC:5	CZ:146		* 1 1 0 0 18 1 0 0 1 1 0 0 1 13.215	78 1 0	*1600200
AC:5	CZ:152		* 1 0 1 0 19 1 0 0 1 1 1 0 1 09.449	92 0 0	*1500110
AC:3	CZ:203		* 1 0 1 0 26 1 1 1 1 0 1 0 1 09.776	3 0 0	*1300810
AC:2	CE:127	ET:184	* 1 0 0 0 27 1 0 0 0 0 0 0 0 07.170	60 0 0	*1300710
AB:6	BD:17	CE:44	* 0 0 0 0 27 1 0 0 1 0 0 0 2 10.574	73 2 0	*1300610
				53 1 0	*1300400

[illegible]

AC:4	CZ:11			* 0 0 1 0 26 1 1 1 0 0 1 0 0 0 07.313	95 0 1	+2300201
AC:5	CZ:73			* 0 0 1 0 14 1 1 1 1 0 1 1 2 11.725	95 1 1	+2300101
AB:28	BZ:57			* 1 1 1 0 19 1 0 0 0 1 0 0 1 09.417	37 2 1	+2200111
AC:6	CZ:21			* 0 1 1 0 22 1 1 1 0 1 0 0 0 07.496	22 2 1	+2100601
AC:6	CZ:15			* 1 0 0 1 36 1 1 1 1 1 1 0 2 11.886	93 1 1	+2100711
AB:7	BD:44	OZ:45		* 1 0 1 0 17 1 1 1 1 0 1 1 2 10.604	61 1 1	+2100611
AC:6	CZ:62			* 1 0 1 0 17 1 1 1 1 0 0 0 0 07.324	0 0 1	+2100411
AC:6	CZ:30			* 0 0 0 1 54 1 1 1 1 0 1 0 1 09.250	34 1 1	+2100301
AB:6	BT:47			* 1 0 0 0 16 1 1 1 1 1 0 0 1 09.673	34 0 1	+2100211
AC:6	CE:32	EZ:105		* 0 1 0 0 17 1 1 1 1 1 0 1 10.226	70 0 1	+2100101
AC:7	CZ:8			* 0 0 2 1 52 1 1 1 1 1 1 0 2 11.294	93 1 1	+2000801
AC:5	CZ:10			* 0 0 3 0 26 1 1 1 1 1 1 0 1 10.012	72 1 1	+2000701
AB:5	BT:17			* 0 0 3 0 34 1 0 0 1 1 1 0 2 10.609	92 1 1	+2000601
AC:6	CZ:41			* 0 0 1 0 14 0 1 0 1 1 0 0 2 10.650	70 1 1	+2000501
AT:1				* 0 1 1 0 26 1 1 1 1 1 0 1 09.616	93 2 1	+2000401
AC:6	CZ:55			* 1 0 1 0 26 1 1 1 1 1 0 1 09.999	31 0 1	+2000311
AC:5	CZ:30			* 1 1 0 0 14 1 0 0 1 1 0 1 0 07.324	40 0 1	+2000211
AT:5				* 1 0 2 1 48 1 1 1 0 0 1 0 07.824	15 1 1	+2000111
AC:6	CZ:26			* 1 0 2 0 25 1 1 1 1 0 1 1 2 11.360	15 1 1	+1900611
AC:5	CZ:74			* 0 0 4 1 44 1 0 0 0 0 0 0 0 08.594	90 2 1	+1900501
AC:6	CE:17	EZ:18		* 0 0 0 0 17 1 1 1 1 0 1 0 1 08.793	86 0 1	+1900401
AC:4	CZ:71			* 1 0 1 0 14 1 0 0 1 1 0 2 12.061	94 1 1	+1900311
AC:6	CZ:68			* 0 0 1 0 22 1 1 1 1 1 0 2 12.278	90 1 1	+1800201
AC:4	CE:41	EZ:76		* 0 0 1 0 20 1 0 0 1 0 0 2 11.440	92 1 1	+1800101
AT:1				* 0 0 0 0 17 0 0 0 1 1 0 2 06.802	7 0 1	+1700301
AB:6	BT:16			* 1 0 2 1 56 0 1 0 1 1 0 2 12.176	72 1 1	+1700211
AB:16	BT:42			* 0 0 1 1 58 1 1 1 0 0 0 2 12.725	75 1 1	+1700101
AC:5	CZ:17			* 0 0 0 0 17 1 1 1 1 0 0 0 08.216	31 0 1	+1602801
AT:6				* 1 0 2 0 24 1 1 1 0 0 1 0 09.781	54 1 1	+1602611
AT:15				* 1 1 0 0 35 1 1 1 1 0 0 2 12.472	89 1 1	+1602511
AC:6	CZ:25			* 1 1 0 1 41 0 0 0 0 0 0 0 08.909	60 1 1	+1602111
AC:6	CZ:25			* 0 0 2 0 35 0 0 0 0 0 0 0 07.313	72 1 1	+1602001
AB:7	BD:11	DE:21	EZ:51	* 0 0 5 1 55 0 1 0 0 1 0 1 09.384	28 2 1	+1601701
AC:6	CZ:51			* 0 0 0 0 14 0 0 0 1 0 0 2 11.678	96 1 1	+1601601
AC:5	CE:38	EZ:57		* 1 1 1 0 22 1 1 1 1 1 0 0 07.824	2 0 1	+1601511
AB:15	BT:21			* 1 0 0 1 50 0 1 0 0 1 0 0 09.159	86 1 1	+1601411
AC:7	CE:27	EZ:28		* 0 0 0 0 29 0 1 0 0 0 0 2 10.908	68 1 1	+1601301
AT:7				* 1 1 2 1 62 0 0 0 0 0 0 0 08.455	23 1 1	+1601211
AC:7	CE:35	ET:56		* 0 1 0 0 18 0 1 0 0 0 0 0 08.517	13 0 1	+1601101
AC:10	CZ:76			* 0 0 1 0 22 1 1 1 1 0 0 2 11.264	90 1 1	+1601001
AB:5	BZ:64			* 0 0 0 0 23 1 1 1 1 0 0 2 10.775	67 1 1	+1600901
AC:5	CZ:68			* 0 0 1 1 36 1 0 0 1 0 1 0 11.654	87 1 1	+1600801
AB:5	BT:12			* 1 0 0 1 54 0 0 0 0 0 0 2 11.998	84 1 1	+1600711
AC:7	CZ:64			* 0 0 5 0 26 0 1 0 0 1 0 0 08.343	71 2 1	+1600601
AC:7	CZ:78			* 0 3 0 1 54 0 0 0 1 0 1 0 08.764	52 2 1	+1600411
AC:6	CE:37	ET:40		* 1 1 4 0 24 0 0 0 0 1 0 1 10.289	79 2 1	+1600211
AC:7	CZ:105			* 0 8 1 42 0 0 0 1 0 0 0 08.161	63 2 1	+1600101
AC:11	CZ:78			* 0 0 0 0 15 0 0 0 1 0 0 0 07.824	0 0 1	+1500201
AC:14	CZ:68			* 0 0 2 1 37 0 1 0 0 0 0 0 09.127	72 1 1	+1500101
AC:7	CZ:18			* 1 0 2 1 38 0 1 0 1 0 1 0 10.316	3 1 1	+1401311
AB:8	PZ:16			* 1 2 0 26 0 0 0 0 0 0 0 07.090	8 2 1	+1400801
AT:1				* 1 0 0 1 47 1 1 1 1 0 2 10.413	50 1 1	+1400511
AC:6	CZ:60			* 0 0 1 0 23 1 0 0 1 0 0 2 12.387	54 1 1	+1400401
AC:6	CZ:78			* 1 0 5 0 16 1 0 0 0 1 0 0 07.170	5 2 1	+1400311
AC:6	CZ:63			* 1 0 0 0 20 1 1 1 1 1 0 08.962	56 0 1	+1400211
AC:6	CE:40	EZ:76		* 0 0 1 0 17 1 0 0 1 0 0 2 11.289	91 1 1	+1400101
AC:6	CE:41	EZ:42		* 0 1 1 1 49 0 1 0 1 0 0 0 09.764	13 1 1	+1300711
AB:5	BD:13	DE:35		* 1 0 0 0 14 0 0 0 0 0 0 0 08.666	0 2 1	+1300611
AC:6	CZ:42			* 0 0 0 0 17 1 0 0 1 0 0 0 07.783	0 2 1	+1300701
AC:5	CE:35	EZ:52		* 1 1 2 0 28 1 1 1 0 0 0 10.065	71 1 1	+1300611

[illegible]

Herr Prof. Dr. K. Überla regte die Arbeit an und ermöglichte mir an seinem Institut das Thema zu bearbeiten. Er gab wertvolle Anregungen. Für diese Unterstützung bedanke ich mich aufrichtig.

Für die Ausarbeitung des Themas im einzelnen und die vielen Stunden der Diskussion danke ich Herrn Prof. Dr. A. Neiß, Technische Universität München, herzlich. Ohne seine geduldige Motivierung wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Der Studienkoordinator der BMFT-Therapiestudie "ALL/AUL des Erwachsenen" Herr Prof. Dr. D. Hoelzer, Universität Ulm und die kooperierenden Kliniker gestatteten mir, die Daten der Studie in der vorliegenden Arbeit zu verwenden. Vielen Dank dafür.

Studenten des Studienganges Informatik der Technischen Universität erstellten in Praktika unter Anleitung von Herrn Professor Neiß und mir Unterprogramme, die in das Programmpaket MAMOCK eingebunden wurden.

Schließlich bedanke ich mich bei Frau G. Hammel, Herrn E. Kunz und Frau Th. Goebel, die mich bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse, der Programmierung und dem Schreiben des Manuskriptes unterstützten.

Lebenslauf

Name	Dorothea Messerer, geb. Schaechterle
Geburtstag, -ort	11.02.1955, Stuttgart
Eltern	Rolf Schaechterle und Frau Lieselotte, geb. Rummel
Familienstand	verheiratet mit Peter Messerer
Schulbildung	
1961-1965	Grundschule Nürnberg
1965-1974	Wilhelm-Löhe-Oberschule Nürnberg Willstätter-Gymnasium Nürnberg
Studium	
1974 - 1979	Medizinische Informatik an der Universität Heidelberg/Fachhochschule Heilbronn. Das Diplom wurde von der Theoretischen Medizin der Universität Heidelberg ver- liehen.
Berufliche Tätig- keit seit 1979	im Biometrischen Zentrum für Therapie- studien (BZT), gemeinsames Forschungs- projekt des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik (ISB) der Ludwig-Maximilians- Universität und des Instituts für Medizi- nische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München, als wissenschaftliche Angestellte.

